UNTERSUCHUNG ÜBER DIE ANTIBAKTERIELLE AKTIVITÄT VON TRIMETHOPRIM, TETROXOPRIM UND SULFADIAZIN ALLEIN UND IN KOMBINATION GEGENÜBER GRAMPOSITIVEN UND GRAMNEGATIVEN STÄMMEN

Katrin Raue

Diss. Frankfurt am Main
1983

UNIV.
COLLEGE
LIBR.

Aus dem Zentrum der Hygiene der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
(Geschäftsf.Direktor: Professor Dr.med. H.Knothe)

Untersuchung
über die antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) allein und in Kombination gegenüber grampositiven und gramnegativen Stämmen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Katrin Raue
aus Hamburg

Frankfurt am Main 1983

Dekan: Prof. Dr. med. H.J. Müller
Referent: Prof. Dr. med. H. Knothe
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. P.M.Shah

Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.1983

Druck: Dipa - Druck, 6000 Frankfurt, Tel. 55 61 88

Herrn Prof. Dr. med. H. Knothe möchte ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit an dieser Stelle herzlich danken.

Mein Dank gilt auch Frau Beckmann, die mir bei der Einarbeitung in die Arbeitsmethode geholfen hat.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0032

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methodik 1. Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen	4
III.	Ergebnisse 1. Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim, Tetroxoprim und Sulfadiazin einzeln und in Kombination gegenüber gramnegativen und grampositiven Stämmen.	7
IV.	Diskussion	12
V.	Zusammenfassung	15
VI.	Literaturverzeichnis	17
VII.	Tabellarischer Anhang und Abbildungen	19
VIII.	Lebenslauf	63
IX.	Erklärung	65

I. E i n l e i t u n g.

G. Domagk entdeckte 1932 die antibakterielle Wirksamkeit des synthetisch hergestellten Azofarbstoffes Sulfachrysoidin (Prontosil rubrum). Damit begann nach der Entdekkung der Penicilline im Jahre 1928 durch Fleming die Entwicklung einer zweiten antibakteriell wirksamen Medikamentengruppe.

Französische Wissenschaftler fanden, daß für die Wirksamkeit des Prontosil die Azobrücke nicht erforderlich war, sondern das Sulfanilamid der eigentliche Wirkungsanteil ist. Die heute therapeutisch eingesetzten Sulfonamide sind am N^1-Stickstoff der Amidgruppe insbesondere mit Pyrimidin substituiert. Am aromatischen N^4-Stickstoff substituierte Abkömmlinge des Sulfanilamids haben nachteilige Folgen, wie Verlust an Wirkungsintensität, gezeigt.

Aufgrund ihrer unterschiedlichen pharmakokinetischen Daten werden sie nach dem erforderlichen Dosierungsintervall in Kurzzeit-, Mittelzeit-, Langzeit- und Ultralangzeitsulfonamide eingeteilt. Unterschiedliche N^1-Substituenten verändern die biologische Halbwertzeit (HMZ) ohne die antibakterielle Wirksamkeit zu verringern.

Sulfonamide sind bakteriostatisch wirkende Chemotherapeutica, welche nur auf proliferierende Keime wirken. Sie greifen am Folsäurestoffwechsel an und hemmen aufgrung ihrer strukturellen Verwandtschaft mit p-Aminobenzosäure die Synthese von Folsäure aus p-Aminobenzosäure, Pteridin und Glutaminsäure. Das für diesen Schritt verantwortliche Enzym, die Folsäuresynthetase, wird durch die Sulfonamide kompetitiv gehemmt. Folsäure bzw.Tetrahydrofolsäure dient als Coenzym für den Methyl- und Formyltransfer bei der DNA-/RNA-Synthese.

Das Wirkspektrum umfaßte die meisten grampositiven und gramnegativen Bakterienstämme. Aufgrund zunehmender Resistenzentwicklung, aber auch der Einführung wirksamerer

UNIV. LEIPZIG BIBL.

Antibiotika und deren Kombinationen ist die Anwendung von Sulfonamiden deutlich eingeschränkt worden.

Die Resistenzeigenschaften gegenüber Sulfonamiden ist bei vielen Mikroorganismen chromosomal determiniert und kann über R-Faktoren weitergegeben werden. Resistente Keime bilden vermehrt das natürliche Substrat der Folsäuresynthese, (p-Aminobenzolsäure), oder bilden Isoenzyme mit geringerer Affinität zu den Sulfonamiden. Die Resistenzlage ist abhängig vom Verbrauch an Sulfonamiden, der heutzutage eine rückläufige Tendenz zeigt.

Durch die Entwicklung des Trimethoprim im Jahre 1962 und des Tetroxoprim von Liebenow 1973 ist es möglich an einer zweiten Stelle des Folsäurewechsels anzugreifen. (1,4) Trimethoprim und Tetroxoprim interferieren mit dem Enzym Dihydrofolsäurereduktase und hemmen die Bildung der Tetrahydrofolsäure. Die Kombination von einem Sulfonamid mit Trimethoprim und Tetroxoprim blockiert zwei aufeinanderfolgende Syntheseschritte. Dies wird als Sequentialblokkade bezeichnet und führt bei Trimethoprim mit einem Sulfonamid kombiniert zu einer synergistischen Erhöhung der antibakteriellen Aktivität. (3)

Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen werden heute bei Infektionen der ableitenden Harnwege Pyelonephritiden, Gallenwegserkrankungen, bakteriellen Erkrankungen der Atemwege (chron.Bronchitis) und auch bei Typhus abdominalis, Bakterienruhr und zur Sanierung von Typhusausscheidern eingesetzt. (2,3)

Nebenwirkungen der Trimethoprim-Sulfonamid-Kombination bestehen in einer spezifischen Hemmung der tubulären Kreatinin-Sekretion, Störungen der Hämatopoese, Thrombopenien, Granulozytopenien, Magen-Darmstörungen, sowie den Nebenwirkungen des Sulfonamidanteils, die am häufigsten allergischer Natur sind und mit Fieber, Kopfschmerz, juckende urtikariellen Exanthemen einhergehen. Auch schwerste allergische Hautreaktionen bis hin zum Lyell-Syndrom (Nekrolysis toxica) sind vereinzelt beschrieben worden.

Resorption und Verteilung der Substanzen in die verschiedenen Körpergewebe, sowie die Bindung an Plasmaproteine hängt von deren chemisch-physikalischen Eigenschaften ab, besonders von der Lipophilie. So gehört das Sulfadiazin zu den gewebegängigsten Sulfonamiden. (5)

Wie Untersuchungen zur quantitativen Organverteilung zeigten, wurde bei beiden Dihydrofolsäurehemmern ein ähnliches Verteilungsmuster festgestellt. (6,7)

Das vor einiger Zeit aus dem Trimethoprim entwickelte Tetroxoprim weist eine geringere Eiweißbindung als das Trimethoprim auf und besitzt eine Halbwertzeit von 6 - 7 Stunden. Diese beträgt für Trimethoprim 9 - 10 und für Sulfadiazin 10 - 12 Stunden.

Die Ausscheidung überwiegend aktiver Substanzen erfolgt in erster Linie durch glomeruläre Filtration über die Nieren. Deshalb eignen sich alle 3 Chemotherapeutika insbesondere zur Therapie der Harnwegsinfekte.

Bei Niereninsuffizienz sind die Halbwertzeiten aller Partner verlängert und die Dosierung ist entsprechend der Kreatinin-Clearance zu berechnen. (8,9)

Ziel unserer Untersuchungen war es, die antimikrobielle Aktivität von Trimethoprim und Tetroxoprim mit dem Mittelzeitsulfonamid Sulfadiazin vergleichend zu prüfen.

II. Material und Methodik

Es wurden folgende Bakterienstämme untersucht:

gram-negative:

E.Coli	60	Stämme
Citrobacter	20	"
Enterobacter	30	"
Klebsielle	40	"
Proteus mirabilis	40	"
morganii	10	"
rettgeri	20	"
vulgaris	20	"
Providencia	10	"
Pseudomonas aeruginosa	10	"
Serratia	20	"
Salmonella	10	"

gram-positive:

Staphylococcus aureus	20	"
Streptococcus faecalis	20	"

Die verwendeten Testkeime wurden der Stammsammlung des Hygiene-Instituts der Universität Frankfurt am Main, sowie ergänzend die Salmonellen dem Tages-Labor entnommen. Alle Stämme wurden nach der in der Mikrobiologie gebräuchlichen Typisierung identifiziert.

Die Untersuchung der antibakteriellen Aktivität erfolgte im quantitativen Röhrchenverdünnungstest, sowie im Reihenverdünnungstest (Plattentest). Als antibiotische Substanzen wurden Trimethoprim, Tetroxoprim und Sulfadiazin von der Firma Hoffmann La Roche verwendet. Als Testmedium diente die Nährbouillon Müller-Hinton der Fa. Difco, nachdem sich diese in den Vorversuchen als die geeigneste erwiesen hatte.

Trimethoprim, welches als Reinsubstanz vorlag, wurde in steriler, physiologischer Kochsalzlösung durch kurzfristiges Erhitzen bis auf 60 Grad Celsius gelöst. Sulfadiazin (Reinsubstanz) wurde bei Raumtemperatur in 0.2 N-Natronlauge gelöst. Die Reinsubstanz Tetroxoprim wurde in destilliertes Wasser gegeben und in einem kochenden Wasserbad von etwa 3 Minuten gelöst. Diese Antibiotikalösungen wurden täglich frisch hergestellt.

Die Kulturen wurden auf Chinablau-Laktoseagarplatten gehalten.

II.1. Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration

a) Röhrchenverdünnungstest

Von den obengenannten Bakterienstämmen wurden jeweils 3 Kolonien einer Reinkultur in ein Röhrchen mit Glukosebouillon eingeimpft und 18 Stunden lang bei 37° Celsius gebrütet. Anschließend wurde die so entstandene Keimzahl von 3 - 5 x 10^8/ ml auf die Gebrauchskonzentration von 3 - 5 x 10^6/ ml mittels steriler Kochsalzlösung eingestellt. Die Einsaat erfolgte mit je einem Tropfen (=0.05 ml) dieser Bakterien-Gebrauchslösung in Röhrchen mit 5 ml Testbouillon bei entsprechend abfallenden Antibiotikakonzentrationen. Die Einsaatdichte betrug 10^4 Keime pro Milliliter.

Nach 18 stündiger Inkubationszeit bei 37° Celsius wurde die minimale Hemmkonzentration abgelesen. Diese entspricht dem Röhrchen der Verdünnungsreihe ohne sichtbare Trübung, d.h. es ist kein Bakterienwachstum in diesem mehr erkennbar und wird in mcg/ml der Wirkstoffkonzentration abgelesen.

Alle Stämme wurden gegenüber den Einzelsubstanzen Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) und in den Kombinationen TMP/SDZ und TXP/SDZ geprüft. Bei den Kombinationen wurden konstante Konzentrationen im Verhältnis 1 : 19,5 mcg/ml TMP/SDZ und 1 : 9 mcg/ml TXP/SDZ gewählt.

Diese Mischungsverhältnisse wurden gewählt, damit unter Berücksichtigung der human-pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzen die in vivo-Verhältnisse annähernd simuliert werden konnten. (3,4)

b) Reihenverdünnungstest = Plattentest

In einem zweiten Versuchsgang wurden Fertigplatten benutzt, die uns von der Firma Hoffmann La Roche zur Verfügung gestellt wurden, wofür wir dem Hause Hoffmann La Roche danken möchten. Diese enthielten in Müller-Hinton-Nährböden der Firma Difco die gleichen abfallenden Antibiotika-Konzentrationen wie im Röhrchenverdünnungstest. Diese Platten wurden mit je einem Tropfen der Bakterienstammlösung beimpft und bei 37 Grad Celsius im Brut - schrank für 24 Stunden bebrütet. Diejenige Platte, die kein sichtbares Wachstum von Einzelkolonien mehr zeigte, entsprach der Minimalen Hemmkonzentration.

III. Ergebnisse

1. Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) einzeln und in Kombination gegenüber gramnegativen und grampositiven Stämmen.

Die Verteilung der Hemmwerte von Trimethoprim, Tetroxoprim und Sulfadiazin als auch deren Kombination ist den Tabellen I , Ia und II , IIa im Anhang zu entnehmen.

Unsere Untersuchung über den antibakteriellen Effekt der oben genannten Substanzen mit Hilfe des quantitativen Röhrchenverdünnungstest und Plattentest hat folgende Ergebnisse gezeigt:

Bei den E.Coli Stämmen ergab sich bei einer TMP-Konzentration von 1 mcg/ml eine 80%ige Absterberate, für TXP lag diese bei 8 mcg/ml und für SDZ konnte erst bei 256 mcg/ml eine 62%ige Bakterizidie erreicht werden. (siehe Abbildungen 1 und 1a)

Bei den Kombinationen wurde diese bereits in sehr viel niedrigeren Dosierungsbereichen erlangt. Für TMP/SDZ lag die 80%ige Absterberate bei 0.5 : 9.75 mcg/ml und für TXP/SDZ bei 4 : 36 mcg/ml.

47% aller Coli-Stämme waren resistent gegenüber Sulfadiazin. Bei Betrachtung dieser gegen SDZ resistenten Keime,kombiniert mit den beiden Antibiotika Trimethoprim und Tetroxoprim, ergaben sich im Vergleich zu den Einzelsubstanzen günstigere MHK-Werte. (siehe Abbildungen 15 und 15a). Die entscheidenden Kombinationspartner sind jeweils die beiden Dihydrofolsäurereductasehemmer TMP und TXP, die durch die Verbindung mit dem Sulfonamid bei den E.Coli-Stämmen eine additive Wirkungsverstärkung erreichten. (Additive Wirkung = die 2 - 4 fache Reduktion der MHK-Werte).

Die antibakterielle Wirksamkeit von TMP gegen Enterobacter (siehe Abb. 2 und 2a) war ebenfalls sehr gut. So lagen die MHK-Werte ähnlich wie bei den Coli-Bakterien und zwar waren 86% der Keime bei 2 mcg/ml und 80% bei einer Konzentration von 16 mcg/ml TXP abgestorben. Für SDZ ergab sich diese Absterberate bei 128 mcg/ml. Auch hier zeigte sich zwischen den beiden Dihydrofolsäurereductasehemmern ein Unterschied von 3 Titerstufen zwischen den entscheidenden MHK-Werten.

Für die Kombinationen ergab sich bei beiden Substanzmischungen eine synergistische Wirkung gegenüber den Einzelsubstanzen. (Synergistische Wirkung = 8 fache Verminderung der MHK-Werte). Eine 100%ige Bakterizidie zeigte sich bei einer TMP/SDZ-Konzentration von 0.5 : 9.75 mcg/ml und für TXP/SDZ lag diese bei 4 : 36 mcg/ml, die somit um 3 Verdünnungsstufen weniger aktiv war.

Für die Citrobacter-Keime (siehe Abb. 3 und 3a) ergab sich ebenfalls eine sehr gute Empfindlichkeit gegenüber allen drei getesteten Substanzen. Die MHK-Werte für TMP lagen zwischen 0.5 und 2 mcg/ml(=100%-ige Bakterizidie), für TXP zwischen 4 und 32 mcg/ml und für SDZ zeigten sich auch günstige Hemmwerte zwischen 8 mcgl/ml und 64 mcg/ml.

In der Kombination konnte schon mit einem Mischungsverhältnis von TMP/SDZ von 0.0625 : 1.22 mcg/ml eine 95%ige Absterberate der Keime erreicht werden, die sich bei der Kombination TXP/SDZ um 4 Stufen nach oben verschob. Auch bei dieser Species zeigten beide Substanzmischungen gegenüber den Einzelsubstanzen einen synergistischen Effekt.

Insgesamt 1 - 2 Verdünnungsstufen höher als bei den vorhergegangenen Stämmen lagen die MHK-Werte für die Klebsiellen. Sie bewegten sich bei TMP zwischen 2 und 16 mcg/ml, für TXP zwischen 16 und 128 mcg/ml und

für SDZ konnte bei 256 mcg/ml eine 57%ige Absterberate erreicht werden. (siehe Abb. 4 und 4a).

Für die Kombinationen ergab sich in unserer Untersuchung ein sehr ähnlicher antibakterieller Effekt. Beide zeigten bei 1 : 19.5 mcg/ml TMP/SDZ und TXP/SDZ bei 1 : 9 eine 85%ige Bakterizidie. In den niedrigsten Konzentrationsbereichen unterschieden sich die beiden Substanzen um 1 Verdünnungsstufe zugunsten des TMP/SDZ, während sie in den höheren Konzentrationen gleiche MHK-Werte zeigten. Die antibakterielle Aktivität ergab für TMP/SDZ eine additive und für TXP/SDZ eine synergistische Wirkung. Gegenüber SDZ erwiesen sich 52% der Stämme als resistent, während sowohl TMP als auch TXP nur jeweils 0.5% resistente Keime aufwiesen.

Eine ebenso gute Empfindlichkeit gegenüber den untersuchten Substanzen zeigte die Species Proteus. (siehe Abb. 5 und 5a, sowie 6 und 6a, 7 und 7a sowie 8 und 8a). So lagen die Hemmwerte der Substanz TMP für Proteus mirabilis, Proteus morganii und Proteus vulgaris zwischen 2 und 8 mcg/ml, der Substanz TXP zwischen 16 und 32 mcg/ml und bei SDZ konnte eine 80-95%ige Bakterizidie für Proteus mirabilis bei 32 mcg/ml und für Proteus vulgaris bei 64 mcg/ml erreicht werden, welche für Proteus morganii bei 128 - 256 mcg/ml lag.

Nicht ganz so empfindlich erwies sich der Stamm Proteus rettgeri, bei welchem die Wachstumshemmung für TMP und TXP 3-fach höhere Werte aufwies. Beim SDZ konnte bei der höchsten Konzentration von 256 mcg/ml nur eine 15%ige Abtötung erreicht werden.

In den Kombinationen konnte ein ganz ähnliches Verhalten der Keime festgestellt werden. Auch hier zeigten Proteus mirabilis, Proteus morganii und Proteus vulgaris schon in den beiden niedrigsten Verdünnungsstufen eine 80 - 90%ige Absterberate beim Trimethoprim, die für Tetroxoprim 3 - 4 Stufen höher zu finden war. Proteus rettgeri unterschied sich in seiner Empfindlichkeit im Vergleich zu den vorher genannten Stämmen wesentlich.

Die MHK-Werte für Trimethorim/Sulfadiazin lagen um 7 Verdünnungsstufen höher und für Tetroxoprim / Sulfadiazin erfaßten wir nur 20% der Stämme bei einem Mischungsverhältnis von 32 : 288 mcg/ml. 85% der Keime waren gegenüber Sulfadiazin und 45% gegenüber Tetroxoprim resistent. Keine Resistenzen zeigte Trimethoprim. Bei den Kombinationen ergab sich trotz Resistenz gegenüber Sulfadiazin eine um 1 Verdünnungsstufe günstigere Hemmwirkung.

Der antibakterielle Effekt der Substanzen TMP und TXP gegenüber Providencia-Keimen (siehe Abb. 9 u. 9a) erwies sich als ganz ähnlich gut wie bei den bereits genannten Stämmen. Die Hemmwerte unterschieden sich wiederum zwischen den beiden Substanzen um 4 Stufen. Gegenüber Sulfadiazin zeigte sich eine 100%ige Resistenz. Bei den Mischungen erniedrigten sich die Hemmwerte trotz Resistenz gegen SDZ um eine Stufe für TMP und um 2 Stufen für TXP, sodaß eine minimale subinhibitorische Restwirkung des Sulfadiazin in Kombination mit TMP und TXP zu dieser additiven Wirkung geführt haben dürfte.

Der Problemkeim Pseudomonas aeruginosa (siehe Abb.10 und 10a) zeigte gegenüber den 3 Testsubstanzen mit ansteigenden Konzentrationen nur eine langsame Absterberate, die bei 64 mcg/ml TMP nur 40%, bei 16 mcg/ml TXP nur 20% betrug und nicht mehr zu steigern war. Auch SDZ erwies sich als weitgehendst resistent. So betrug in der höchsten Konzentratiosstufe die Wachstumshemmung nur 20%. Etwas günstiger zeigten sich die Werte bei den Kombinationen. Eine 80%ige Hemmung konnte für TMP/SDZ bei einem Mischungsverhältnis von 16 : 312 mcg/ml und für TXP/SDZ eine 50%ige Absterberate für die Relation 32 : 288 mcg/ml erzielt werden. Bei diesem Stamm zeigte das Trimethoprim wieder eine höhere Aktivität als das Tetroxoprim und bei der Kombination verdeutlicht sich die synergistische Wirkung der Komponenten

Trimethoprim und Tetroxoprim erfßten bei der Gattung Serratia (siehe Abb. 11 und 11a) 85% der Stämme bei 8 mcg/ml bzw. 128 mcg/ml, sodaß auch hier wieder eine Aktivitätsdifferenz von 4 Verdünnungsstufen sichtbar wurde. Das Sulfadiazin zeigte bei 256 mcg/ml lediglich eine 30%ige Abtötung der Keime. Ein additiver Effekt konnte für Tetroxoprim/Sulfadiazin gezeigt werden, für Trimethoprim/Sulfadiazin sogar eine synergistische Wirkung.

Die getesteten Antibiotika erwiesen sich gegenüber den beiden grampositiven Stämmen Staphylococcus aureus und Streptococcus faecalis als äußerst wirksam. (siehe die Abb. 12 und 12a, sowie 13 und 13a).

Trimethoprim bewirkte bei Staphylococcus aureus ein 100%iges Absterben bei 8 mcg/ml. Dieses lag bei Tetroxoprim auch wieder 3 - 4 Stufen höher. Sulfadiazin konnte bei der höchsten Konzentrationsstufe eine 65%ige Bakterizidie aufweisen. Für beide Kombinationen konnte eine synergistische Wirkung gezeigt werden.

Noch günstigere Hemmwerte zeigten sich beim Streptococcus faecalis, der schon bei einer Trimethprim-Konzentration von 0.25 mcg/ml und bei einer Tetroxoprim-Konzentration von 2 mcg/ml eine 100%ige Absterberate aufwies. Sulfadiazin sprach erst bei wesentlich höheren Dosierungen mit dieser Rate an.

Obwohl beim Sulfadiazin in den kleinen Verdünnungsstufen keine Wachstumshemmungen nachgewiesen werden konnten, ergab sich für beide Kombinationen ein 2 - 3 fach verbesserter Wirkungsgrad in diesen Dosierungsbereichen.

Als außerordentlich wirksam erwiesen sich alle 3 Antibiotika gegenüber den Salmonellen.(siehe Abb.14 u.14a). Deutlich geht aus den MHK-Werten eine synergistische Wirkung der Kombination hervor, wobei der bei fast allen anderen Bakterienstämmen gefundene Aktivitätsunterschied von 3 Stufen auch bei diesen Keimen wieder sichtbar wurde.

IV. Diskussion

Die von uns durchgeführte Untersuchung der minimalen Hemmkonzentrationen von Trimethoprim/Sulfadiazin und Tetroxoprim/Sulfadiazin haben gezeigt, daß das Wirkspektrum dieser Kombinationen keine Unterschiede aufweist. (10)

Bei beiden Substanzmischungen konnte eine höhere antibakterielle Wirksamkeit als bei den Einzelsubstanzen festgestellt werden. Aus allen von uns untersuchten Stämmen wurden durch 16 mcg/ml Trimethoprim/Sulfadiazin 95% und durch Tetroxoprim/Sulfadiazin 82% der Kulturen gehemmt. Bei dem um 2 Titerstufen niedrigeren Wert von 4 mcg/ml waren bei der Kombination Trimethoprim/Sulfadiazin 85% und bei Tetroxoprim/Sulfadiazin 72% der Stämme abgestorben. Diese Relation läßt sich auch bei einer Konzentration von 1 mcg/ml feststellen.

Die Testung der Einzelsubstanzen zeigte, daß bei Trimethoprim 89%, bei Tetroxoprim 52% und bei Sulfadiazin 22% der Kulturen durch 16 mcg/ml gehemmt werden. Bei 4 mcg/ml ergab sich eine wesentlich größere Differenz zwischen den beiden Substanzen. Trimethoprim erfaßte 72% und Tetroxoprim nur noch 17% aller Stämme. Dies zeigt, daß die antibakterielle Aktivität des Tetroxoprims in vitro um das 8 fache geringer als die des Trimethoprims ist und in Kombination mit Sulfadiazin um das 4 fache niedriger liegt. Wir stimmen damit mit den Ergebnissen von H.Hahn und A.Kirov, sowie H.Grimm und K.Höxer überein. (1o, 11). Lediglich die von H.Grimm und K.Höxer beschriebene höhere Aktivität gegenüber Pseudomonas aeruginosa konnten wir in unseren Versuchen nicht bestätigen.

Die Gegenüberstellung der beiden Testkombinationen erbrachte, daß bei 5 von 11 untersuchten Gattungen durch Trimethoprim/Sulfadiazin ein additiver Effekt, bei den restlichen 6 Gattungen ein synergistischer Effekt erzielt werden konnte. Bei Tetroxoprim in Verbindung mit Sulfadiazin konnte bis auf 3 Gattungen eine synergistische Wirkung im Vergleich zur Einzelsubstanz nachgewiesen werden. (Addition = Reduktion der MHK-Werte um das 2 - 4 fache entspricht 1 bis 2 Verdünnungsstufen; Synergismus = Reduktion der MHK-Werte um das 8 fache entspricht 3 Verdünnungsstufen). Die Verminderung der MHK-Werte war bei Tetroxoprim/Sulfadiazin im Vergleich zu Tetroxoprim allein stärker ausgeprägt, durchschnittlich um 1 - 2 Titerstufen aktiver als bei Trimethoprim/Sulfadiazin im Vergleich zu Trimethoprim allein. Die Kombination Tetroxoprim/Sulfadiazin zeigt also deutlich einen stärkeren synergistischen Effekt, weist aber insgesamt eine um das 4 - 8 fach niedrigere antibakterielle Wirksamkeit auf. (11)

Bei der vergleichenden Betrachtung der einzelnen Stämme jeder Gattung stellten wir eine fast vollständige Parallelresistenz zwischen den beiden Dihydrofolsäurereductasehemmern fest. Bei 3 Gattungen, E.Coli, Salmonella und Proteus rettgeri konnte jeweils ein Stamm als primär resistent gegenüber Trimethoprim und Tetroxoprim ermittelt werden, die aber hochsensibel auf Sulfadiazin reagierten. Aus den 330 von uns getesteten Stämmen sind 33% gegen Sulfadiazin, 7% gegen Trimethoprim und 13% gegen Tetroxoprim resistent. Gegen die letztere Substanz erwies sich der Stamm Proteus rettgeri als besonders resistent. Die Hälfte dieser getesteten Stämme zeigte sich unempfindlich gegen Tetroxoprim. Von den 110 Sulfadiazin-resistenten Stämmen konnten nochmals 80% durch Trimethoprim und 60% durch Tetroxoprim erfaßt werden.

In der Untersuchung über die antibakterielle Wirksamkeit der Kombinationen Trimethoprim/Sulfadiazin und Tetroxoprim/Sulfadiazin gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen fanden wir trotz Resistenz gegenüber dem Sulfonamid eine um insgesamt 1 - 2 Verdünnungsstufen günstigere antibakterielle Wirksamkeit der Kombinationen, so daß eine nicht nachweisbare subinhibitorische Wirkung des Sulfonamids angenommen werden muß, die zu dieser Verbesserung führt. (siehe Tabellen III und IV und die Abbildungen 15 u.15a bis 38 u.38a).

Die MHK-Werte, die mit dem Röhrchenverdünnungstest gewonnen wurden, stimmten mit denen im Reihenplattenverdünnungstest überein, sodaß beide Methoden als gleichwertig anzusehen sind.

In beiden Verfahren erwies sich Trimethoprim bei den getesteten Stämmen als 8 - 12 fach stärker wirksam als Tetroxoprim. Bei den Kombinationen Trimethoprim/Sulfadiazin im vorgegebenen Mischungsverhältnis von 1 : 19 mcg/ml im Vergleich zu Tetroxoprim/Sulfadiazin in der Relation 1 : 9 mcg/ml zeigte Trimethoprim/Sulfadiazin eine 4 - 8 fach höhere Aktivität. (10)

Diese etwas ungünstigeren in-vitro Ergebnisse für die Kombination Tetroxoprim/Sulfadiazin haben, wie einige klinische Studien zeigen, für die therapeutische Anwendung in der Klinik kaum Bedeutung. So wurden gleiche Ergebnisse erzielt bei der Behandlung in der üblichen Dosierung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Ampicillin und Tetroxoprim/Sulfadiazin in einer Dosierung von 100mg Tetroxoprim und 250mg Sulfadiazin im Abstand von 12 Stunden. (8,13,14)

V. Zusammenfassung

Bei 9 gramnegativen und 2 grampositiven Gattungen wurden die MHK-Werte von Trimethoprim, Tetroxoprim und Sulfadiazin allein und in Kombination ermittelt.

Die mittleren MHK-Werte für Trimethoprim lagen für E.Coli, Streptococcus faecalis und Salmonella bei 0.25 mcg/ml bis 1 mcg/ml; für Enterobacter und Citrobacter bei 1 mcg/ml bis 4 mcg/ml; für Klebsielle, Proteusspecies, Serratia und Staphylococcus aureus bei 2 mcg/ml bis 8 mcg/ml und für Providencia bei 8 mcg/ml bis 64 mcg/ml. Die Substanz Tetroxoprim zeigte durchschnittlich 8 bis 12 fach höhere Hemmkonzentrationen.

Der Vergleich der MHK-Werte der Kombinationen Trimethoprim/Sulfadiazin und Tetroxoprim/Sulfadiazin erbrachte eine um das 4 bis 8 fache bessere Wirksamkeit der Kombination Trimethoprim/Sulfadiazin. Beide Kombinationen zeigten überwiegend synergistische Effekte. Tetroxoprim/Sulfadiazin weist zwar einen durchschnittlich stärkeren synergistischen Effekt auf, zeigt aber trotzdem eine um 3 bis 4 Titerstufen niedrigere antibakterielle Aktivität. In vitro läßt sich somit in unseren Untersuchungen für die Kombination Tetroxoprim/Sulfadiazin keine Verbesserung gegenüber der Kombination von Trimethoprim/Sulfadiazin feststellen.

VI. Literatur

1. W. Liebenow, J. Prikryl:
Structural relationship of new 2,4 diamino-5-benzyl-pyrimidines.
J. Antimicrob. Chemother. (1979) Suppl. B 15

2. F. Daschner:
Neuentwicklungen auf dem Antibiotikagebiet.
Therapiewoche 27 (1977) 8934

3. H. Knothe: Trimethoprim/Sulfonamide. Theoretische Grundlagen.
Med. Welt 29 (17) (1978) 681-695

4. H.J. Aschhoff, H. Vergin:
Tetroxoprim - A new inhibitor of bacterial dihydrofolate reductase.
J. Antimicrob. Chemotherapy 5 (1979) Suppl. B 19

5. J. Rieder: Physikalisch-chemische und biologische Untersuchungen an Sulfonamiden.
2. Mitteilung. Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 13 (1963) 89

6. E. Krüger-Thiemer, P. Bünger:
Role of the therapeutic regimen in dosage design,
part I Chemotherapy 1o (1965/66) 61
and
part II Chemotherapy 1o (1965/66) 129

7. H. Vergin, E. Fritschi:
Pharmacokinetics of tetroxoprim and sulphadiazine in various species.
J. Antimicrob. Chemother. 5 (1979) Suppl. 1o3

8. R. Pust, H. Ferber, W. Weidner, C.F. Rothauge:
Treatment of Urinary Infections with tetroxoprim/sulphadiazine.
J. Antimicrob. Chemotherapy 5 (1979) Suppl. B 171

9. H. Ferber, J. Greger, M. Schmidt-Mende:
Co-tetroxazin und Co-trimoxazol bei komplizierten Harnwegsinfekten. Vergleichende Untersuchung.
Münch. Med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 2

10. H. Grimm, K. Höxer:
Neue Benzylpyrimidin-Sulfonamid-Kombination: Co-tetroxazin.
Münch. Med. Wschr. 122 (1980) Suppl. 2

11. H. Halm, A. Kirov:
Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Tetroxoprim/Sulfadiazin in vitro.
Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 30 (II) Nr. 7 (1980)

12. G. Nabert-Bock, H. Grims:
Bakteriologie des Chemotherapeutikums Sulfametrol/Trimethoprim. Vergleich mit Co-trimoxazol.
Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 27 (I) 6, 1109-1117 (1977).

13. A. Pines, H. Raafat:
A comparative clinical trial of tetroxoprim/sulphadiazine and ampicillin in the treatment of purulent bronchial infections.
J. Antimicrob. Chemother. 5 (1979) Suppl. B 201

14. D. S. Reeves, A.J. Bint, R. Bowman, D.W. Bullock, P.J. Elliot, C.E. Hinton, D. Honeybourne, Z. Mojaddedi, R.R. Slade, P.J. Wilkinson:
Open and comparative treatment studies with tetroxoprim/sulphadiazine combinations in urinary infections.
J. Antimicrob. Chemother. 5 (1979) Suppl. 179

- Anhang -

Tabelle I

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ)

Anzahl der gehemmten Stämme mcg/ml

		.125	.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Res	n
E.Coli	TMP	32	10	5	1									12	60
	TXP		1	2	14	19	7	4						13	
	SDZ					3	6	10	11	2		2	3	23	
Entero-bacter	TMP		1	5	15	5	2	1		1				0	30
	TXP						1	9	14	3	2	1		0	
	SDZ						1	4	10	7	3	1	1	3	
Citro-bacter	TMP	1	3	12	3	1								0	20
	TXP					1	7	8	3	1				0	
	SDZ					2	4	7	4		2			1	
Kleb-siella	TMP			4	12	13	7	1	1					2	40
	TXP						1	5	14	11	4	3		2	
	SDZ							2	6	6	4	3	2	17	
Proteus mirabilis	TMP			2	19	7	11	1						0	40
	TXP						1	13	17	9				0	
	SDZ							2	7	17	6			8	
Proteus morganii	TMP				2	6	1				1			0	10
	TXP							1	3	5				1	
	SDZ										1	4	4	1	
Proteus rettgeri	TMP					1		10	6	2	1			0	20
	TXP							1	1		2	7		9	
	SDZ								3					17	
Proteus vulgaris	TMP			3	5	10	1	1						0	20
	TXP							2	7	7	2	1		1	
	SDZ					2	1	3	6	5	2			1	
Provi-dencia	TMP						2	6	2					0	10
	TXP										6	3		1	
	SDZ													10	
Pseudo-monas	TMP							1		1	2			6	10
	TXP							1	1					8	
	SDZ											1	1	8	
Serratia	TMP					2	6	9		1	1	1		0	20
	TXP									4	10	3		3	
	SDZ										1	1	4	14	
Staph. aureus	TMP			2	1	11	4	2						0	20
	TXP						2	4	4	4	3	2		1	
	SDZ										5	6	2	7	
Streptoc. faecalis	TMP	3	17											0	20
	TXP	1	5	9	4	1								0	
	SDZ										8	8	4	0	
Salmo-nella	TMP		3	6	1									0	10
	TXP						4	4	2					0	
	SDZ							1	5	4				0	

Tabelle Ia

Antibakterielle Aktivität in % von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ)

Kumulative Häufigkeiten in % der gehemmten Bakterienstämme bei mcg/ml.

Stämme		Wirkstoffkonzentration in mcg/ml												
		,125	,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	n
E.Coli	TMP	53	70	78	80									60
	TXP		2	5	28	59	71	78						
	SDZ					5	15	32	50	53	53	56	62	
Entero-bacter	TMP		3	20	70	87	93	97	97	100				30
	TXP						3	33	80	90	97	100		
	SDZ						3	17	50	73	83	87	90	
Citro-bacter	TMP	5	20	80	95	100								20
	TXP					5	40	80	95	100				
	SDZ					10	30	65	85	85	95			
Kleb-siella	TMP			10	40	73	90	93	95					40
	TXP						3	15	50	78	88	95		
	SDZ							5	20	35	45	53	58	
Proteus mirabilis	TMP			5	53	70	98	100						40
	TXP						3	35	78	100				
	SDZ							5	23					
Proteus morganii	TMP				20	80	90	90	90	90	100			10
	TXP							10	40	90				
	SDZ										10	50	90	
Proteus rettgeri	TMP					5	5	55	85	95	100			20
	TXP							5	10	10	20	55		
	SDZ								15	15	15	15	15	
Proteus vulgaris	TMP			15	40	90	95	100						20
	TXP							10	45	80	90	95		
	SDZ					10	15	30	60	85	95			
Provi-dencia	TMP						20	80	100					10
	TXP										60	90	90	
	SDZ													
Pseudo-monas	TMP						10	10	10	20	40			10
	TXP							10	20					
	SDZ											10	20	
Serratia	TMP					10	40	85	85	90	95	100		20
	TXP									20	70	85		
	SDZ										5	10	30	
Staph. aureus	TMP			10	15	70	90	100						20
	TXP						10	30	50	70	85	95		
	SDZ										25	55	65	
Streptoc. faecalis	TMP	15	100											20
	TXP	5	30	75	95	100								
	SDZ										40	80	100	
Sal-monella	TMP		30	90	100									10
	TXP							40	80	100				
	SDZ								10	60	100			

Tabelle II

Antibakterielle Aktivität der Kombination von Trimethoprim (TMP) und Sulfadiazin (SDZ)

Anzahl der gehemmten Stämme bei MIC (mcg/ml)

Konzentration mcg/ml TMP	.0625	.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		n
SDZ	1.22	2.44	4.88	9.75	19.5	39	78	156	312		
E.Coli	38	2	5	3	3						60
Enterobacter	8	12	6	4							30
Citrobacter	19										20
Klebsiella	4	14	2	9	5	3	2				40
Proteus mirabilis	32	2	1	4	1						40
Proteus morganii	2	6									10
Proteus rettgeri				3	1			2	10		20
Proteus vulgaris	14	5		1							20
Providencia						1	8	1			10
Pseudomonas aeruginosa							1	2	5		10
Serratia			9	4	2	2	2				20
Staphylococcus aureus	1	13	4	1		1					20
Streptococcus faecalis	19	1									20
Salmonella	10										10

zu Tabelle II

Antibakterielle Aktivität der Kombination von Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ)

Anzahl der gehemmten Stämme bei MIC (mcg/ml

Konzentration mcg/ml TXP / SDZ		.125 / 1.125	0.25 / 2.25	0.5 / 4.5	1 / 9	2 / 18	4 / 36	8 / 72	16 / 144	32 / 288	n
E.Coli		18	9	6	5	3	6	3	1		60
Enterobacter		1	3	10	10	5	1				30
Citrobacter		3	7	8	1	-	1				20
Klebsiella		8	12	11	3	2	2	1			40
Proteus mirabilis		1	13	20	1	-	2	1	2		40
Proteus morganii				2	6						10
Proteus rettgeri						2	1	-	-	1	20
Proteus vulgaris		3	8	7	1	-	1				20
Providencia									8		10
Pseudomonas aeruginosa								1	1	3	10
Serratia				1	7	1	1	3	2	2	20
Staphylococcus aureus			7	9	2	2					20
Streptococcus faecalis		19	1								20
Salmonella			4	6							10

Tabelle IIa

Antibakterielle Aktivität der Komoination von Trimethoprim (TMP) und Sulfadiazin (SDZ)

Kumulative Häufigkeiten in % der gehemmten Bakterienstämme

Konzentration mcg/ml TMP	.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		n
SDZ	1.22	2.44	4.88	9.75	19.5	39	78	156	312		
E.Coli	63	67	75	80	85						60
Enterobacter	27	67	87	100							30
Citrobacter	95	95	95	95	95	100					20
Klebsiella	10	45	50	73	85	92	98				40
Proteus mirabilis	80	85	88	97	100						40
Proteus morganii	20	80									10
Proteus rettgeri				15	20	20	20	30	80		20
Proteus vulgaris	70	95	95	100							20
Providencia						10	90	100			10
Pseudomonas aeruginosa							10	30	80		10
Serratia			45	65	75	85	95				20
Staphylococcus aureus	5	70	90	95	95	100					20
Streptococcus faecalis	95	100									20
Salmonella	100										10

Antibakterielle Aktivität der Kombination Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ)

Kumulative Häufigkeiten in % der gehemmten Bakterienstämme

Konzentration mcg/ml TXP / SDZ		.125 / 1.125	0.25 / 2.25	0.5 / 4.5	1 / 9	2 / 18	4 / 36	8 / 72	16 / 144	32 / 288	n
E.Coli		30	45	55	63	68	78	83	85		60
Enterobacter		3	13	47	80	97	100				30
Citrobacter		15	50	90	95	95	100				20
Klebsiella		20	50	77	85	90	95	97			40
Proteus mirabilis		3	35	85	87	87	93	95	100		40
Proteus morganii				20	80						10
Proteus rettgeri						10	15	15	15	20	20
Proteus vulgaris		15	55	90	95	95	100				20
Providencia									80		10
Pseudomonas aeruginosa								10	20	50	10
Serratia				5	40	45	50	65	75	85	20
Staphylococcus aureus			35	80	90	100					20
Streptococcus faecalis		95	100								20
Salmonella			40	100							10

Tabelle III

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) und Tetroxoprim (TXP) gegen Sulfadiazin - resistente Stämme. (SDZ ≥ 256 mcg/ml)

		0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	Resistent	n
E.coli	TMP	6	1	1	1								12	23
	TXP				3	4	3						13	
Entero-bacter	TMP			1	1	-	1							3
	TXP							2	-	1				
Citro-bacter	TMP					1								1
	TXP							1						
Klebsiella	TMP			1	4	6	3	-	1				2	17
	TXP							2	4	6	1	2	2	
Proteus mirabilis	TMP			2	4	2								8
	TXP							5	3					
Proteus morganii	TMP										1			1
	TXP												1	
Proteus rettgeri	TMP					1	-	8	5	2	1			17
	TXP							1	1	-	1	5	2	
Proteus vulgaris	TMP				1									1
	TXP									1				
Provi-dencia	TMP						2	6	2					10
	TXP										6	3	1	
Pseudo-monas	TMP						1	-	-	1	1		5	8
	TXP								1				7	
Serratia	TMP					2	5	4	-	1	1	1		14
	TXP									4	5	2	3	
Staph.-aureus	TMP			2	-	3	-	2						7
	TXP						1	1	1	2	-	1	1	
Streptoc.-faecalis	TMP													0
	TXP													
Salmonella	TMP													0
	TXP													

Anzahl der gehemmten Stämme bei MIC (mcg/ml)

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC ≥ 256 mcg/ml)

Anzahl der gehemmten Stämme bei MIC

Konzentration mcg/ml TMP	.0625	.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		n
	1.22	2.44	4.88	9.75	19.5	39	78	156	312		
E.Coli	2	1	5	3	3						23
Enterobacter		1	1	1							3
Citrobacter						1					1
Klebsiella		3	-	6	5	1	1				17
Proteus mirabilis		1	-	4	1						8
Proteus morganii											1
Proteus rettgeri				1	1	-	-	2	9		17
Proteus vulgaris				1							1
Providencia						1	8	1			10
Pseudomonas aeruginosa								2	4		8
Serratia			3	4	2	2	2				14
Staphylococcus aureus		3	2	1	-	1					7
Streptococcus faecalis											0
Salmonella											0

zu Tabelle IV

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination Tetroxoprim /Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC ≥ 256 mcg/ml)

Anzahl der gehemmten Stämme bei MIC

Konzentration mcg/ml TXP / SDZ		.125 / 1.125	0.25 / 2.25	0.5 / 4.5	1 / 9	2 / 18	4 / 36	8 / 72	16 / 144	32 / 288	n
E.Coli					1	3	5	4	1		23
Enterobacter				1	-	1	1				3
Citrobacter							1				1
Klebsiella			3	3	4	1	2	2	1		17
Proteus mirabilis			2	1	1	-	1	1	2		8
Proteus morganii											1
Proteus rettgeri						1	1				17
Proteus vulgaris							1				1
Providencia										8	10
Pseudomonas aeruginosa										3	8
Serratia					3	-	1	3	2	2	14
Staphylococcus aureus				3	2	2					7
Streptococcus faecalis											0
Salmonella											0

Tabelle V

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
im Verhältnis TMP:SDZ = 1:19.5 mcg/ml gegen SDZ-resistente Stämme

Konzentration mcg/ml TMP	.0625	.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		n
SDZ	1.22	2.44	4.88	9.75	19.5	39	78	156	312		
E.Coli	2	1	5	3	3						23
Enterobacter		1	1	1							3
Citrobacter						1					1
Klebsiella		3	-	6	5	1	1				17
Proteus mirabilis		1	-	4	1						8
Proteus morganii											1
Proteus rettgeri				1	1			2	9		17
Proteus vulgaris				1							1
Providencia						1	8	1			10
Pseudomonas aeruginosa								2	4		8
Serratia			3	4	2	2	2				14
Staphylococcus aureus		3	2	1	-	1					7
Streptococcus faecalis											-
Salmonella											-

zu Tabelle V

Antibakterielle Aktivität von Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
im Verhältnis TXP:SDZ = 1:9 mcg/ml gegen SDZ-resistente Stämme

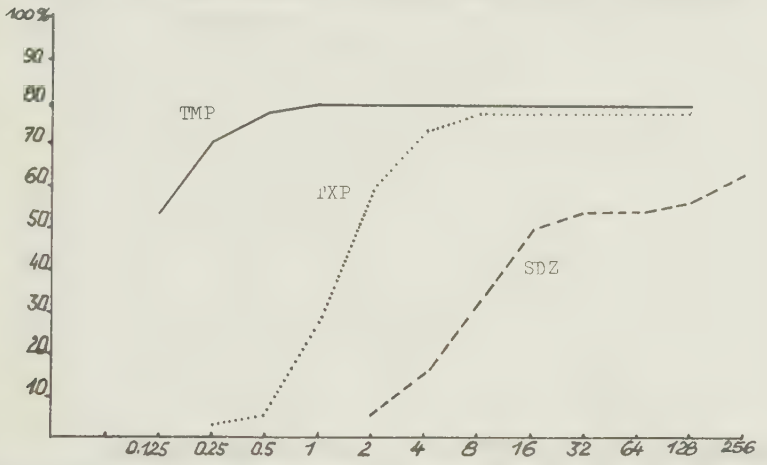
Konzentration mcg/ml TXP / SDZ		.125 / 1.125	0.25 / 2.25	0.5 / 4.5	1 / 9	2 / 18	4 / 36	8 / 72	16 / 144	32 / 288	n
E.Coli					1	3	5	4	1		23
Enterobacter				1	–	1	1				3
Citrobacter							1				1
Klebsiella			3	3	4	1	2	2	1		17
Proteus mirabilis			2	1	1	–	1	1	2		8
Proteus morganii											1
Proteus rettgeri						1	1				17
Proteus vulgaris							1				1
Providencia									8		10
Pseudomonas aeruginosa										3	8
Serratia					3	–	1	3	2	2	14
Staphylococcus aureus				3	2	2					7
Streptococcus faecalis											–
Salmonella											–

Abbildung 1 u. 1a

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen E.Coli

n = 60

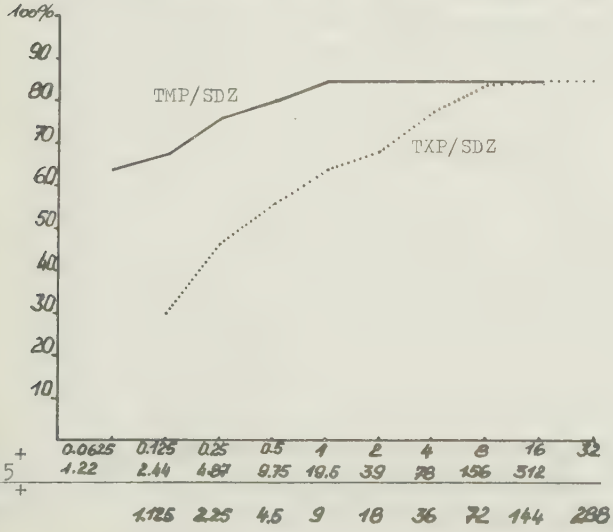
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/ Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen E.Coli

n = 60

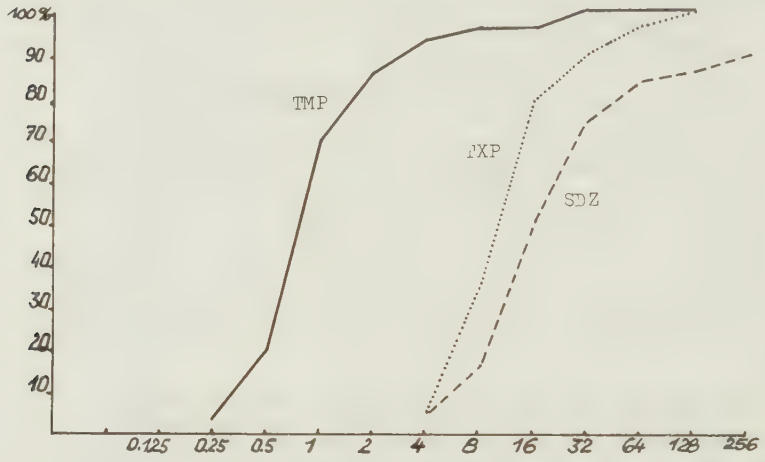
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Enterobacter

n = 30

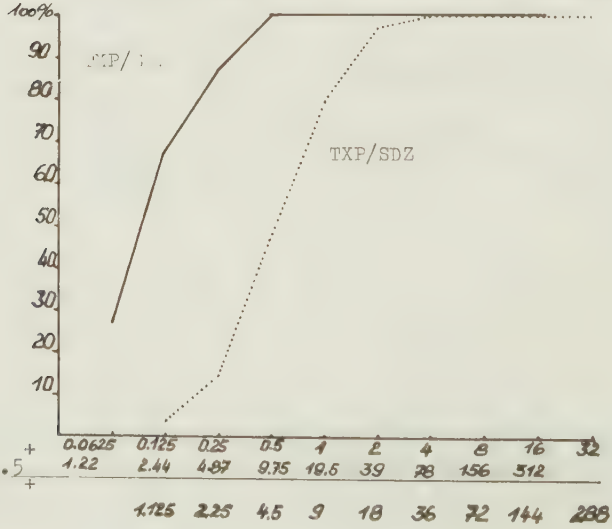
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/ Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Enterobacter

n = 30

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



TMP } 1 +
SDZ } 19.5

0.0625 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32
1.22 | 2.44 | 4.87 | 9.75 | 19.5 | 39 | 78 | 156 | 312

TXP } 1 +
SDZ } 9

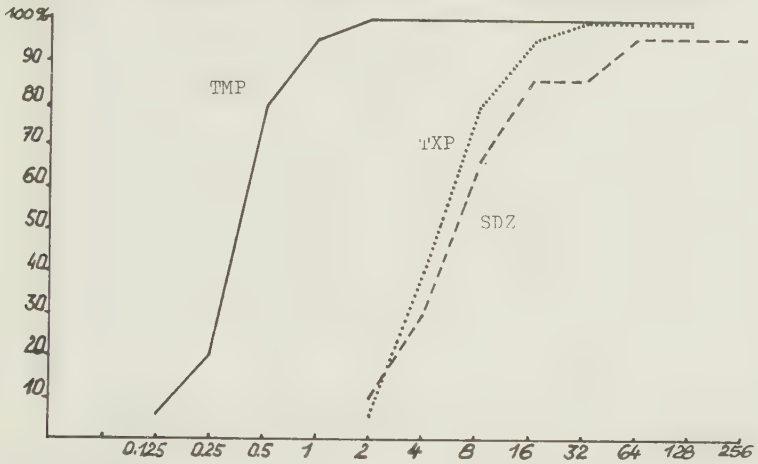
1.125 | 2.25 | 4.5 | 9 | 18 | 36 | 72 | 144 | 288

Abbildung 3 u. 3a

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Citrobacter

n = 20

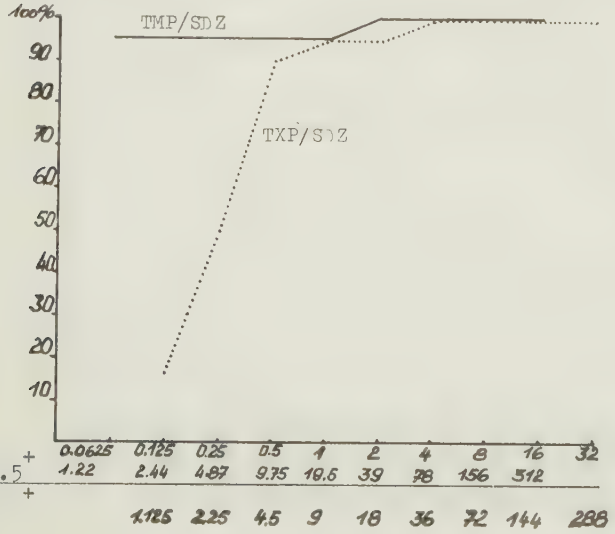
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/ Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Citrobacter

n = 20

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



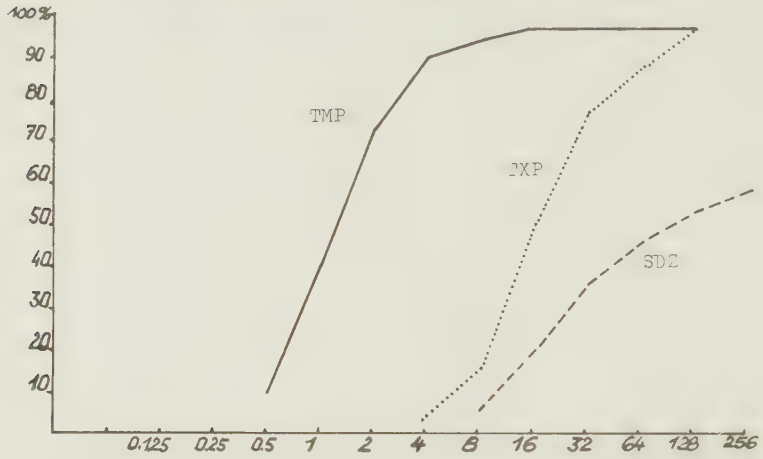
TMP 1 + SDZ 19.5
1.22 2.44 4.87 9.75 19.5 39 78 156 312

TXP 1 + SDZ 9
1.125 2.25 4.5 9 18 36 72 144 288

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Klebsiella

n = 40

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Klebsiella

n = 40

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml

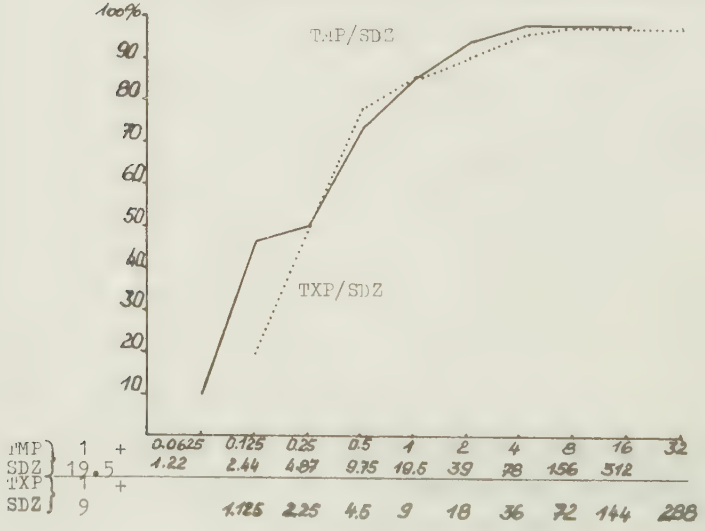
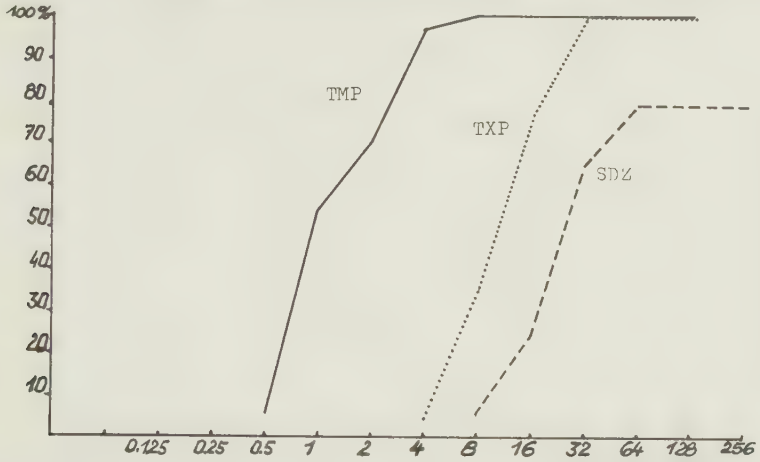


Abbildung 5 u. 5a

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Proteus mirabilis

n = 40

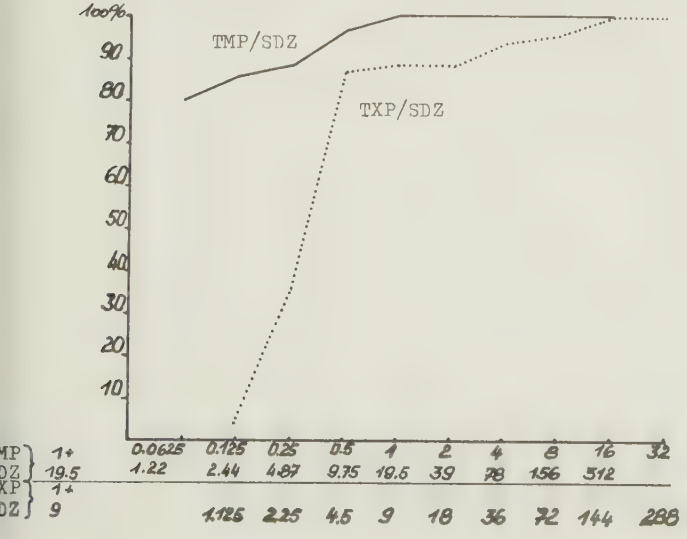
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/ Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Proteus mirabilis

n = 40

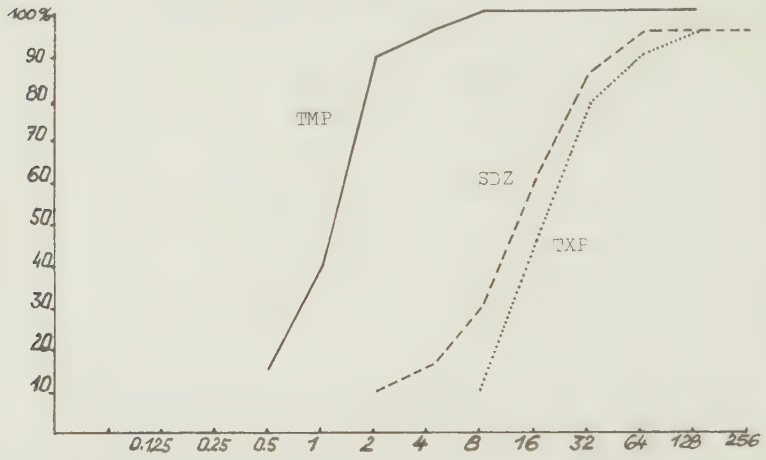
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Proteus vulgaris

n = 20

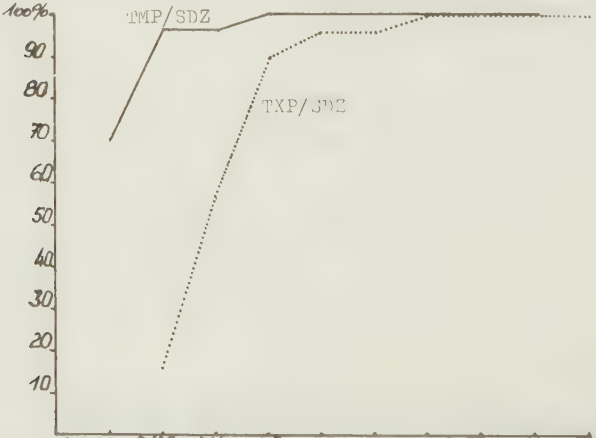
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/ Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Proteus vulgaris

n = 20

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



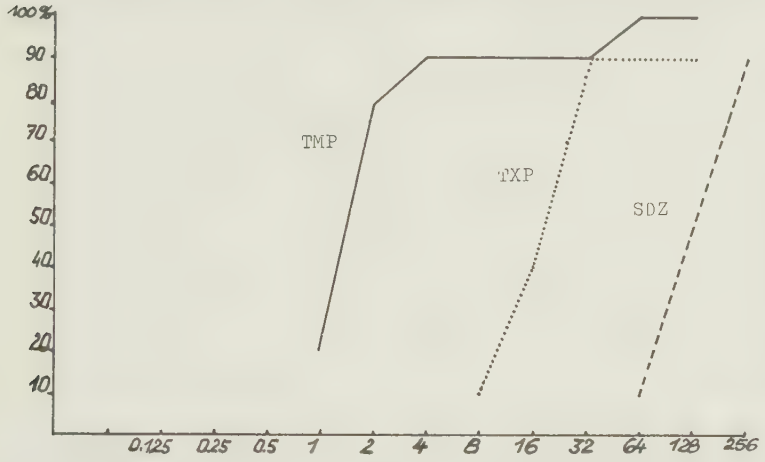
TMP	1	+	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
SDZ	19.5		1.22	2.44	4.87	9.75	19.5	39	78	156	312	
TXP	1	+										
SDZ	9		1.125	2.25	4.5	9	18	36	72	144	288	

Abbildung 7 u. 7a

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Proteus morganii

n = 10

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Proteus morganii

n = 10

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml

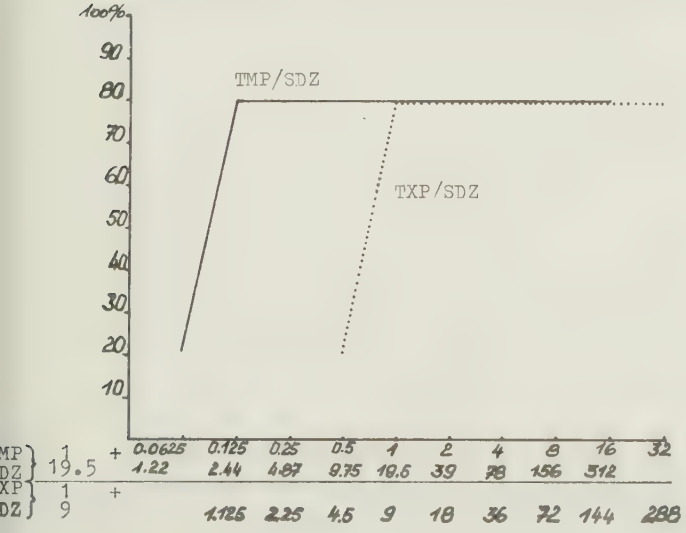
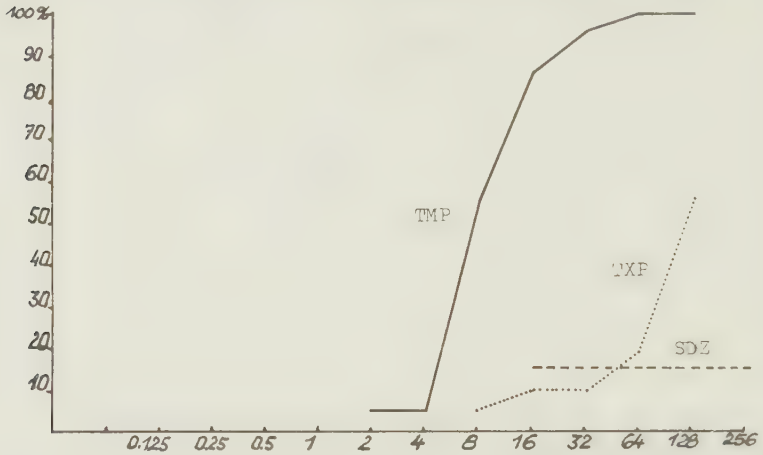


Abbildung 8 u. 8a

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Proteus rettgeri

n = 20

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Proteus rettgeri

n = 20

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml

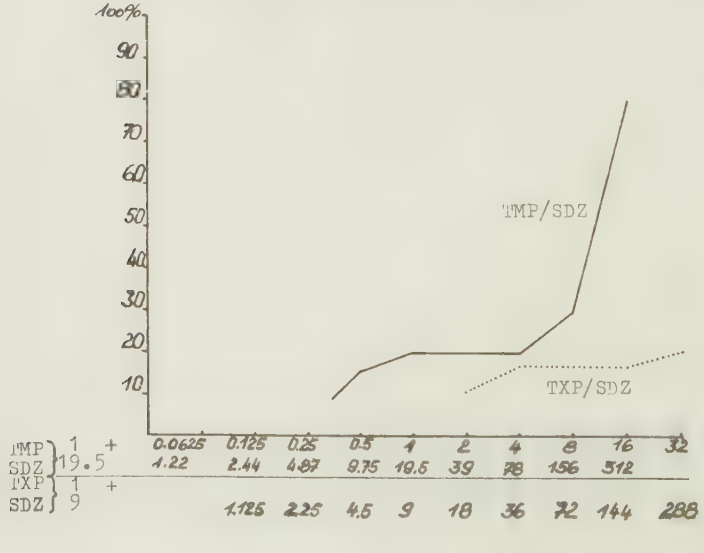
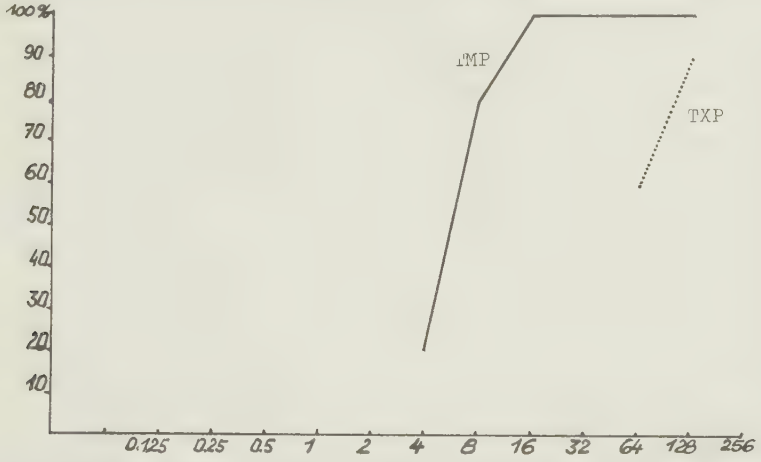


Abbildung 9 u. 9a

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Providencia

n = 10

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Providencia

n = 10

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml

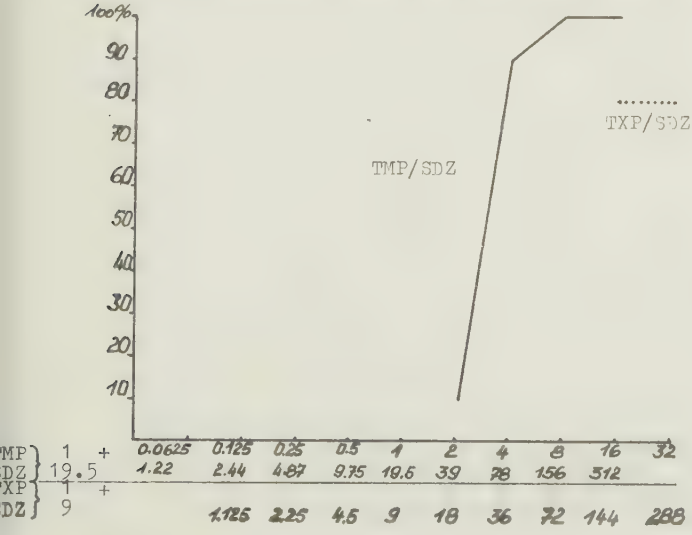
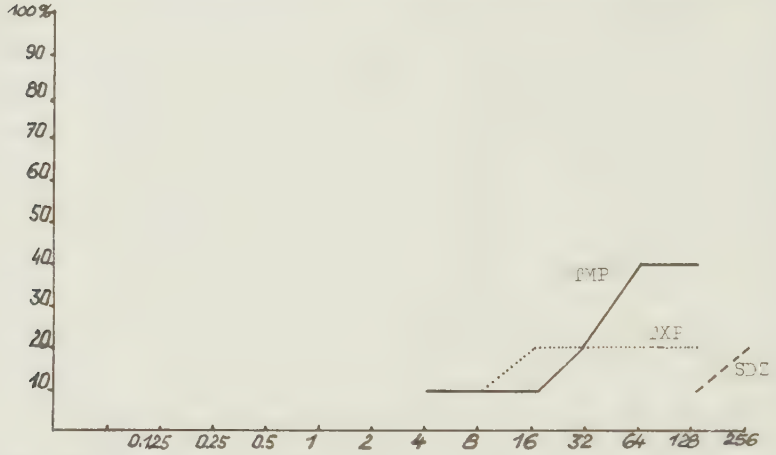


Abbildung 10 u. 10a

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Pseudomonas aeruginosa

n = 10

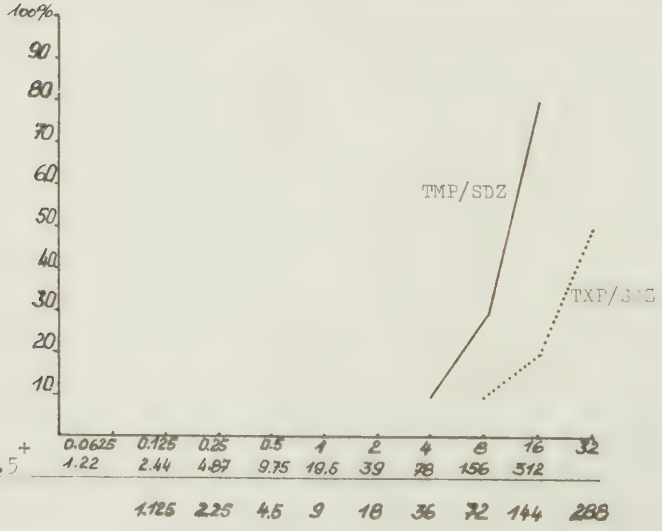
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Pseudomonas aeruginosa

n = 10

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



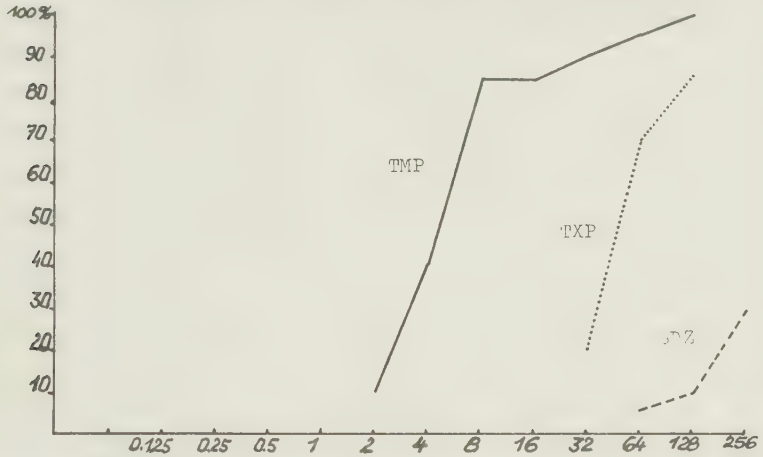
TMP 1 + SDZ 19.5	0.0625 / 1.22	0.125 / 2.44	0.25 / 4.87	0.5 / 9.75	1 / 19.5	2 / 39	4 / 78	8 / 156	16 / 312	32	
TXP 1 + SDZ 9		1.125	2.25	4.5	9	18	36	72	144	288	

Abbildung 11 u. 11a

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Serratia

n = 20

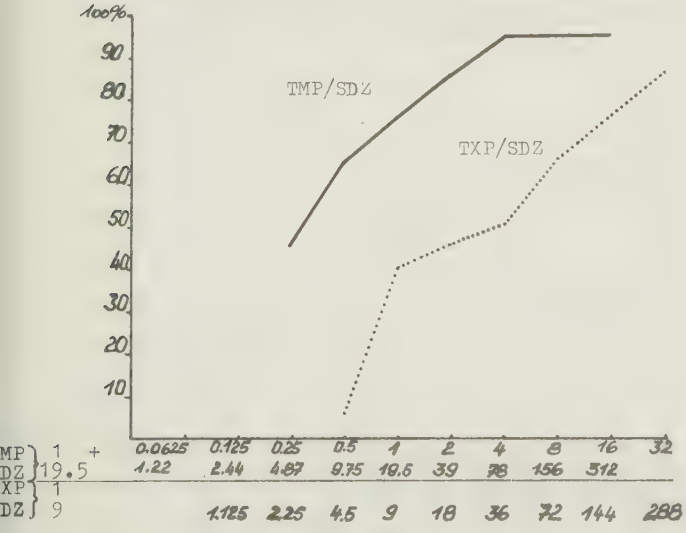
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/ Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Serratia

n = 20

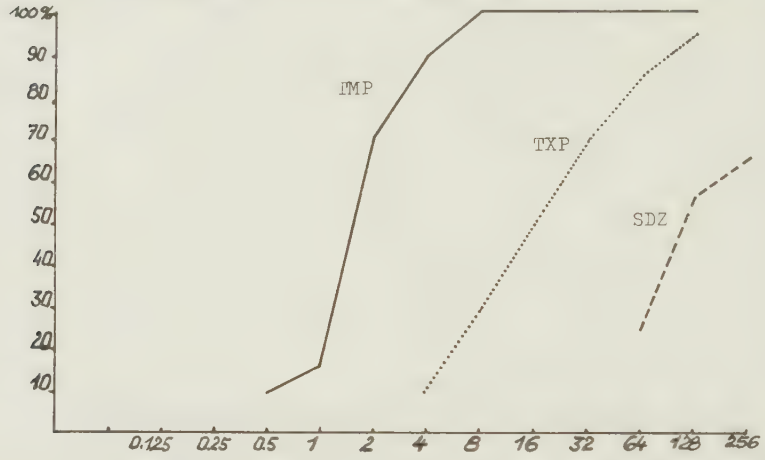
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Staph. aureus

n = 20

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/ Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Staph. aureus

n = 20

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml

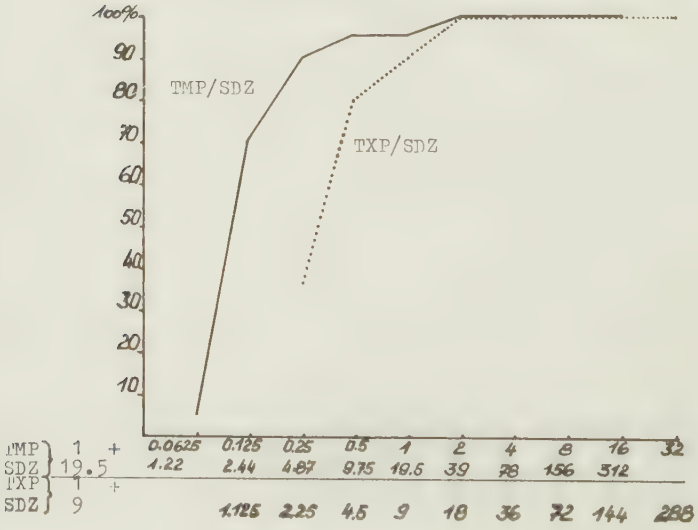
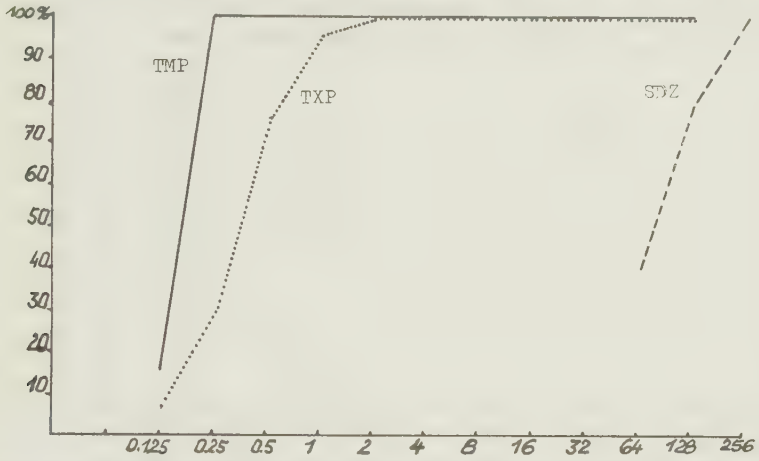


Abbildung 13 u. 13a

Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Streptoc.faecalis

n = 20

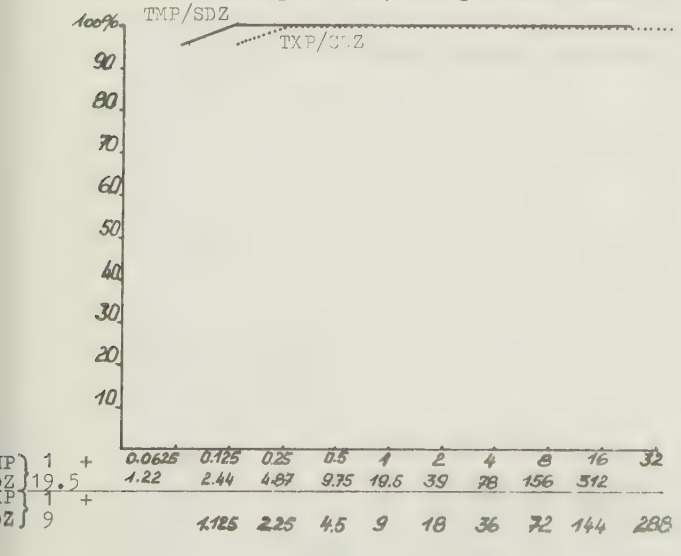
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/ Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Streptoc.faecalis

n =

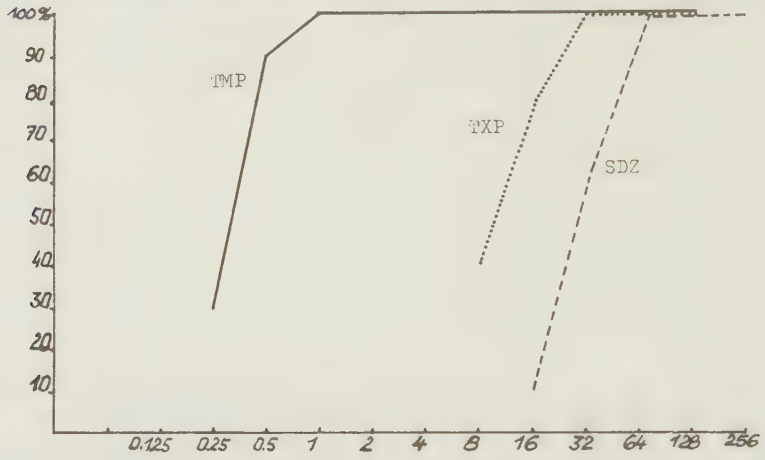
Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität von Trimethoprim (TMP), Tetroxoprim (TXP) und Sulfadiazin (SDZ) gegen Salmonella

n = 10

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml



Antibakterielle Aktivität der Kombinationen Trimethoprim/ Sulfadiazin (TMP/SDZ) und Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ) gegen Salmonella

n = 10

Kumulative Häufigkeit in % der gehemmten Stämme bei mcg/ml

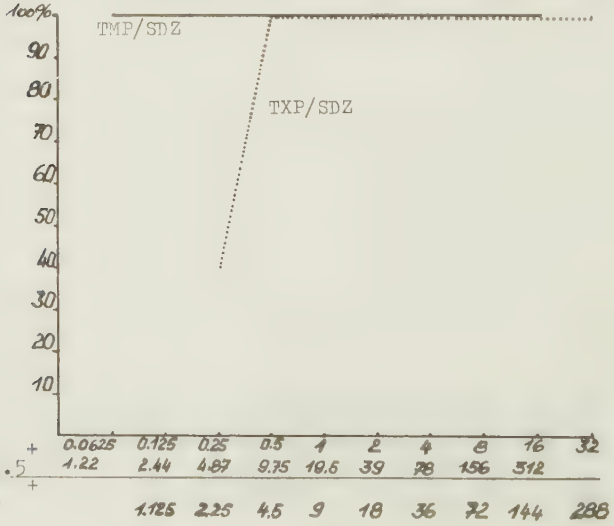
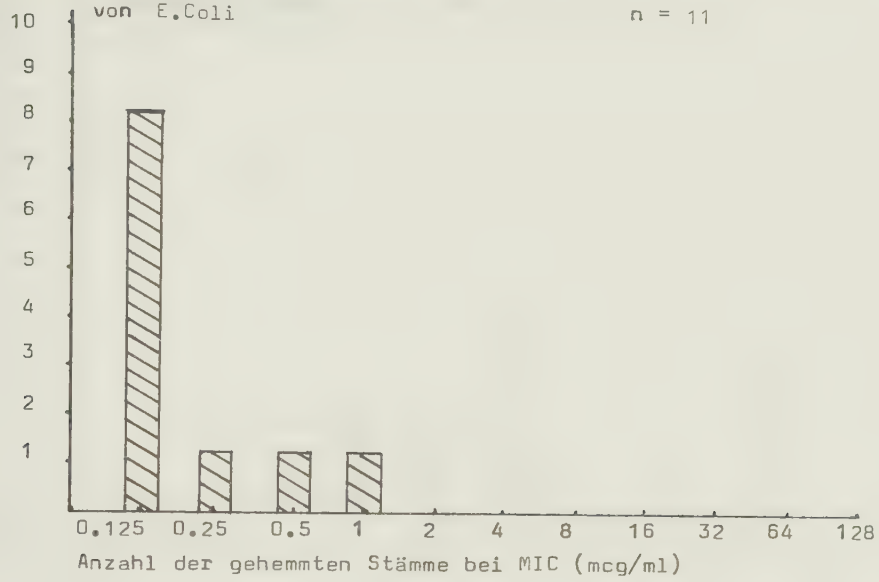


Abbildung 15 u. 15a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256mcg/ml)



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256 mcg/ml)

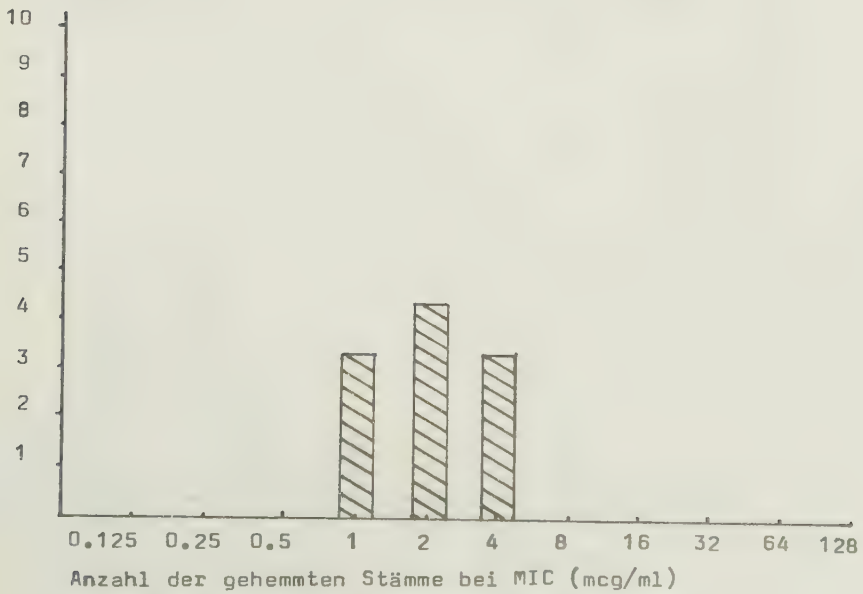
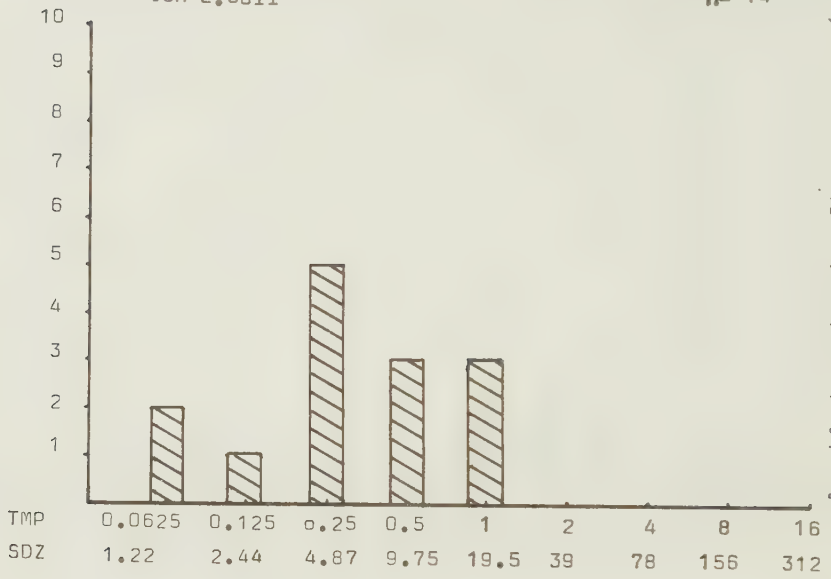


Abbildung 16 u. 16a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von E.Coli n= 14



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von E.Coli n= 14

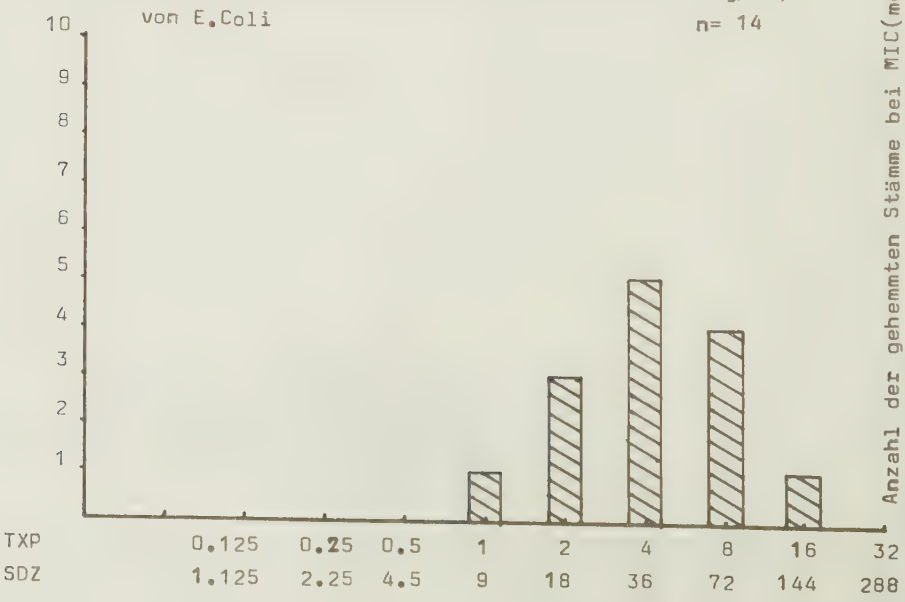
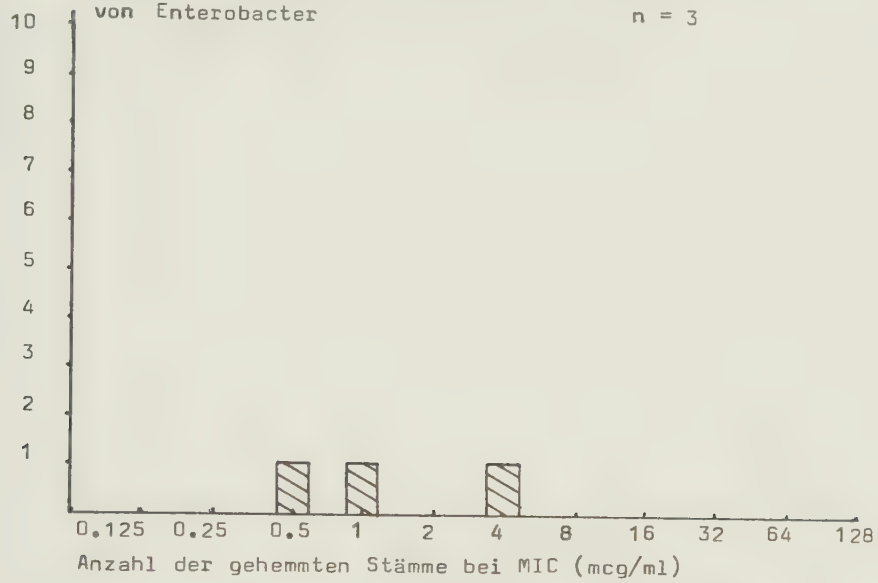


Abbildung 17 u. 17a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256mcg/ml)



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256 mcg/ml)

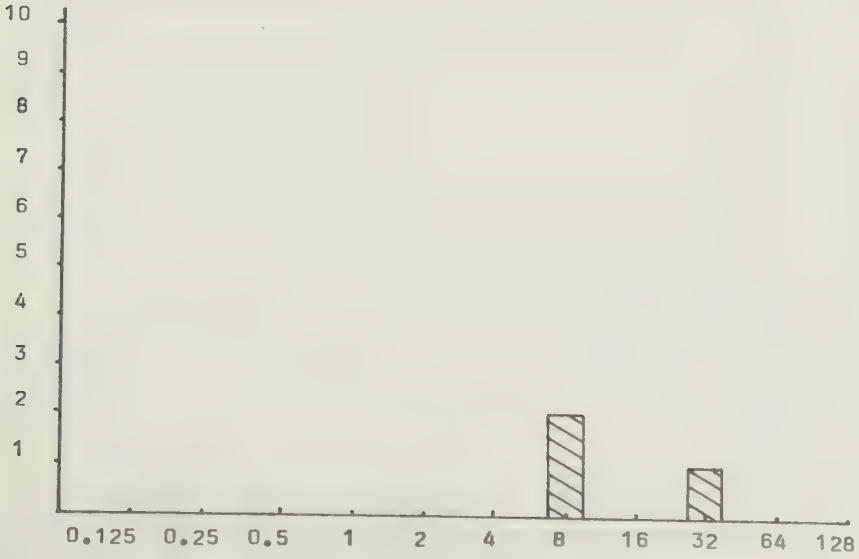
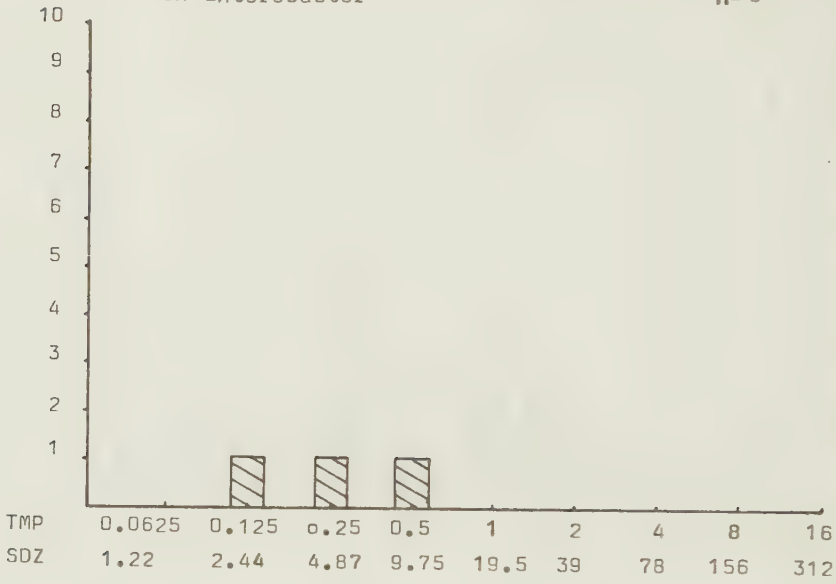


Abbildung 18 u. 18a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Enterobacter n= 3



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Enterobacter n= 3

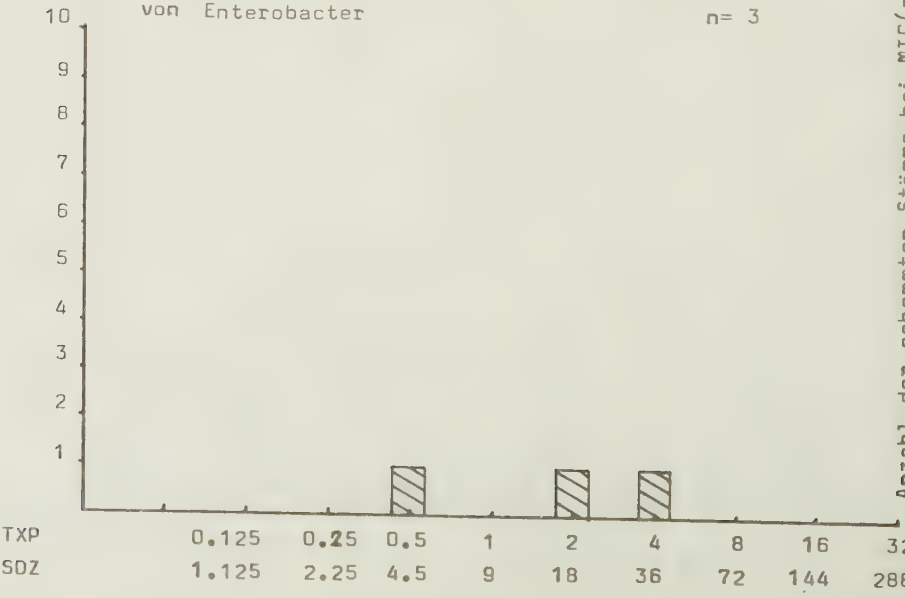
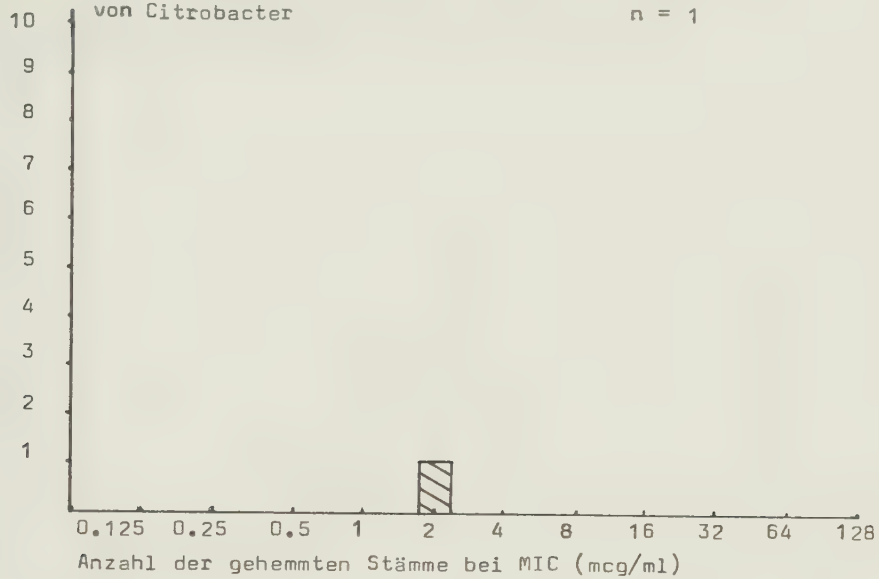


Abbildung 19 u.19a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256mcg/ml)



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256 mcg/ml)

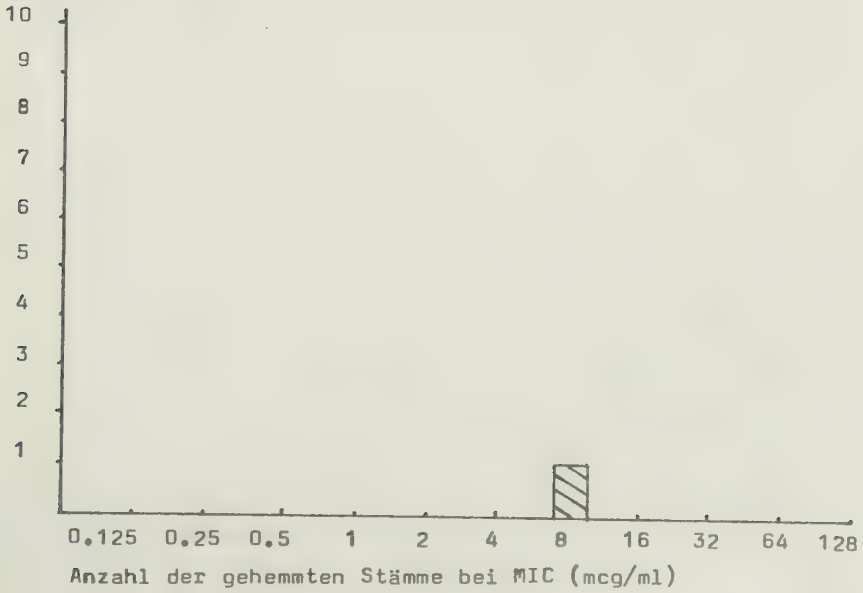
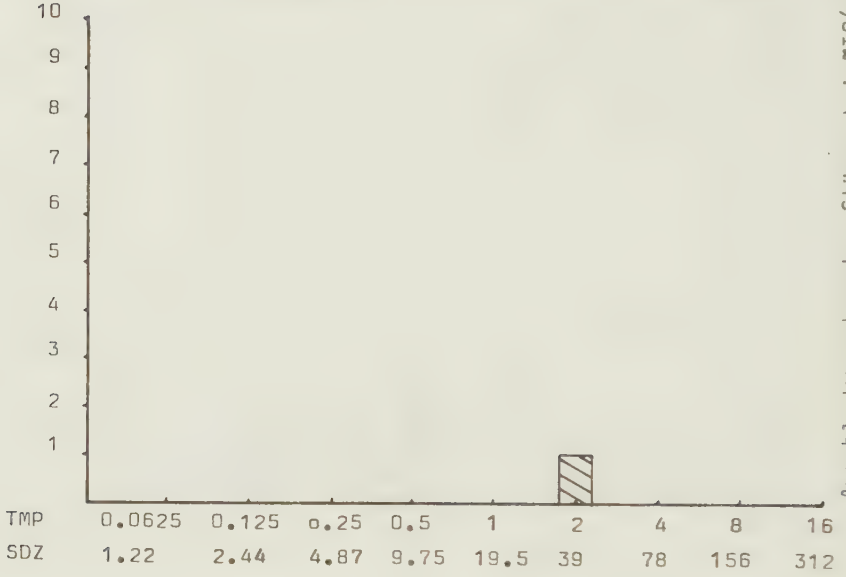


Abbildung 20 u.20a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Citrobacter n= 1



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Citrobacter n= 1

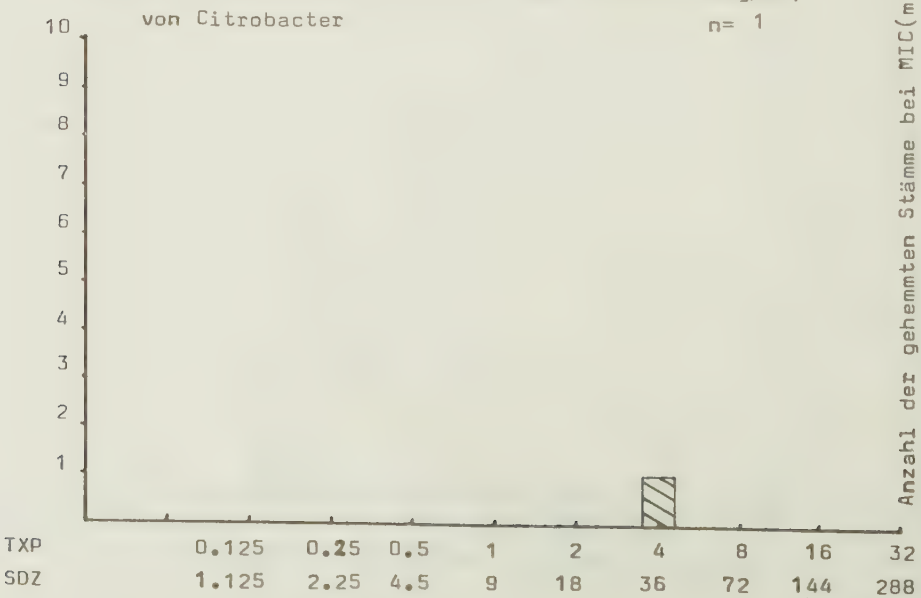
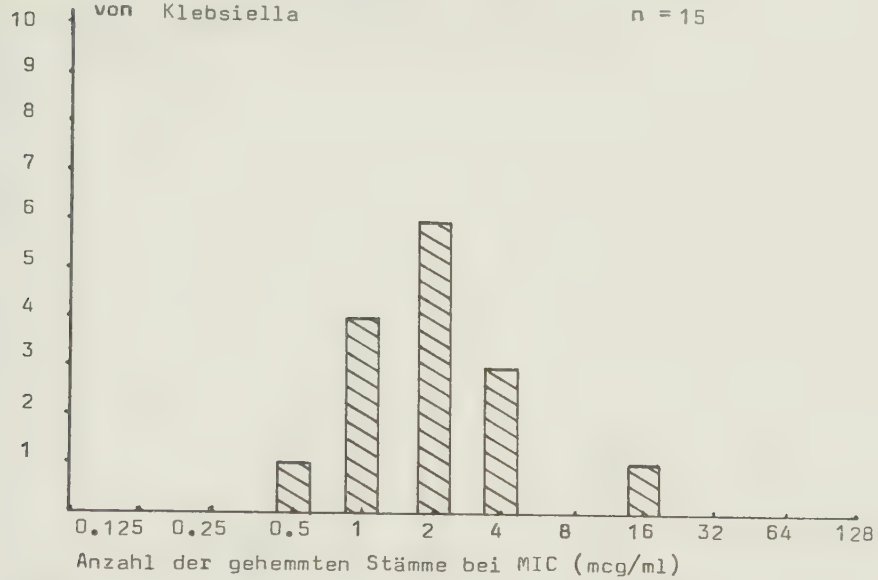


Abbildung 21 u.21a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256mcg/ml)
von Klebsiella n = 15



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256 mcg/ml)
von Klebsiella n = 15

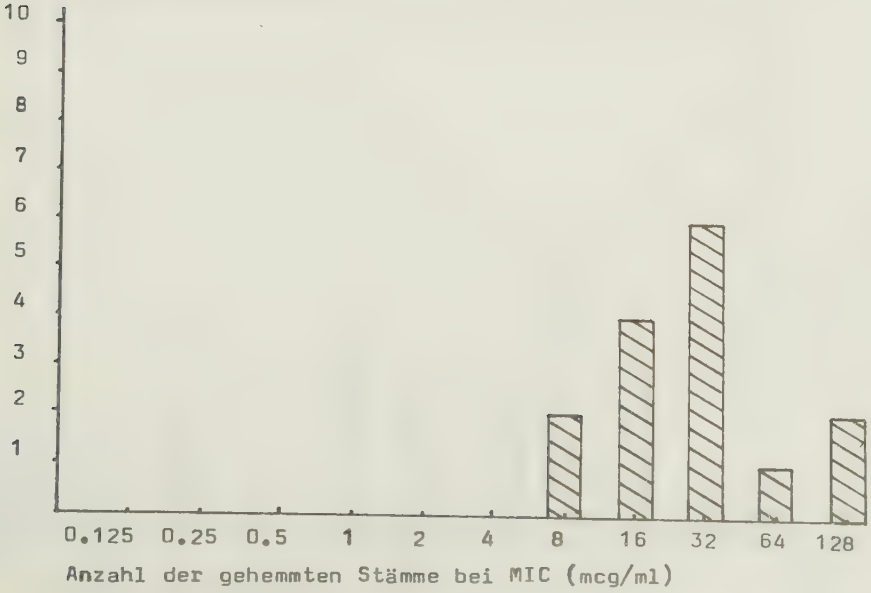
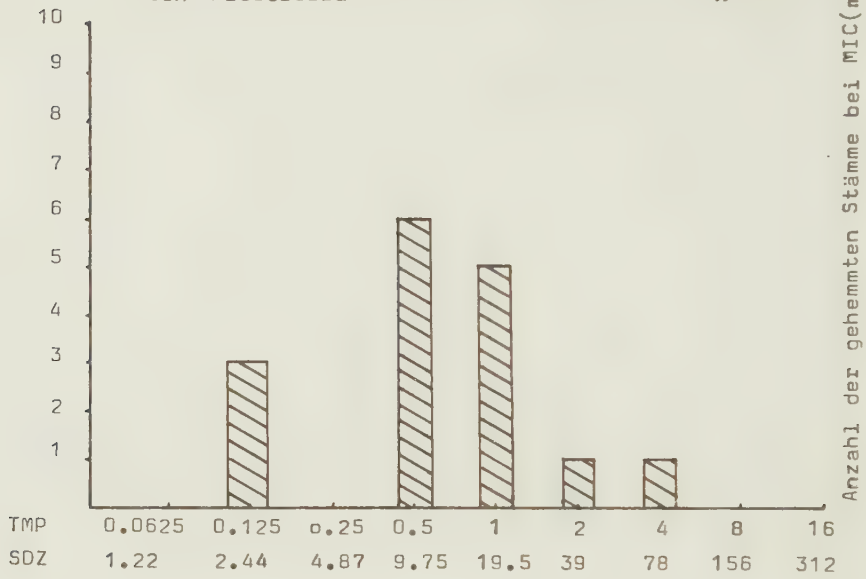


Abbildung 22 u.22a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Klebsiella n=16



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Klebsiella n= 16

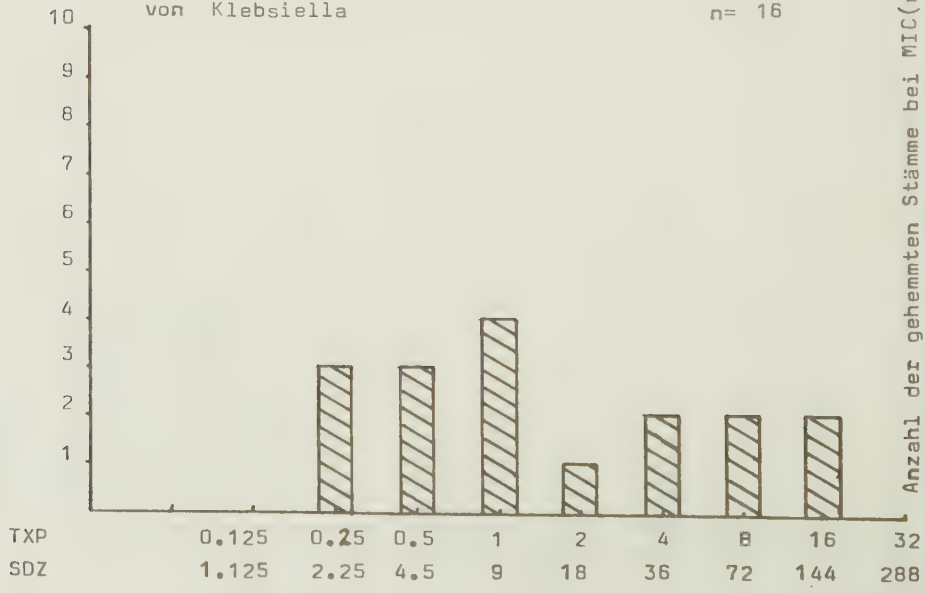
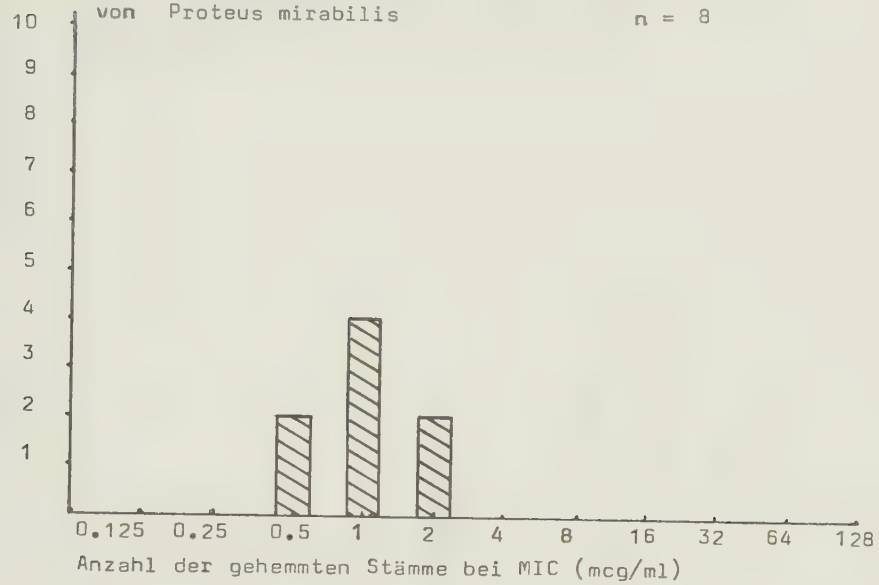


Abbildung 23 u. 23a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256mcg/ml)
von Proteus mirabilis n = 8



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256 mcg/ml)
von Proteus mirabilis n = 8

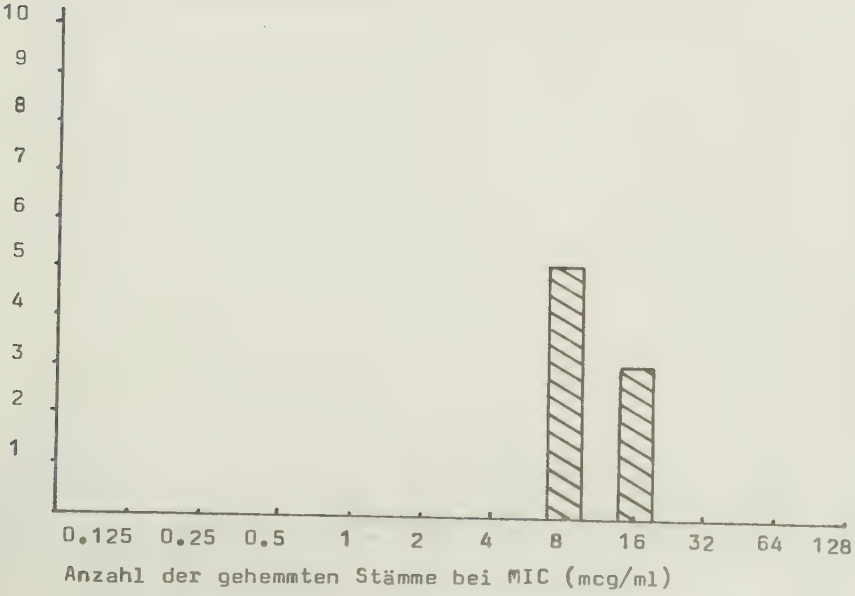
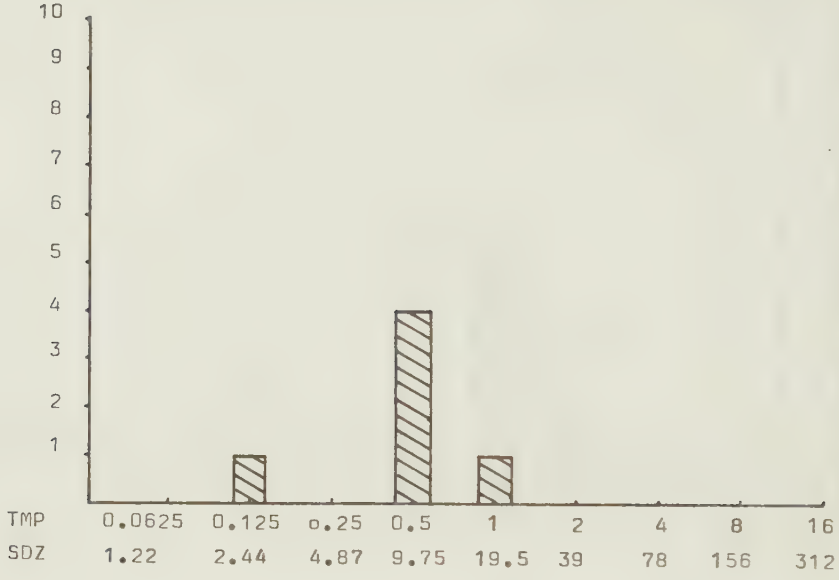


Abbildung 24 u. 24a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Proteus mirabilis n= 6



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Proteus mirabilis n= 6

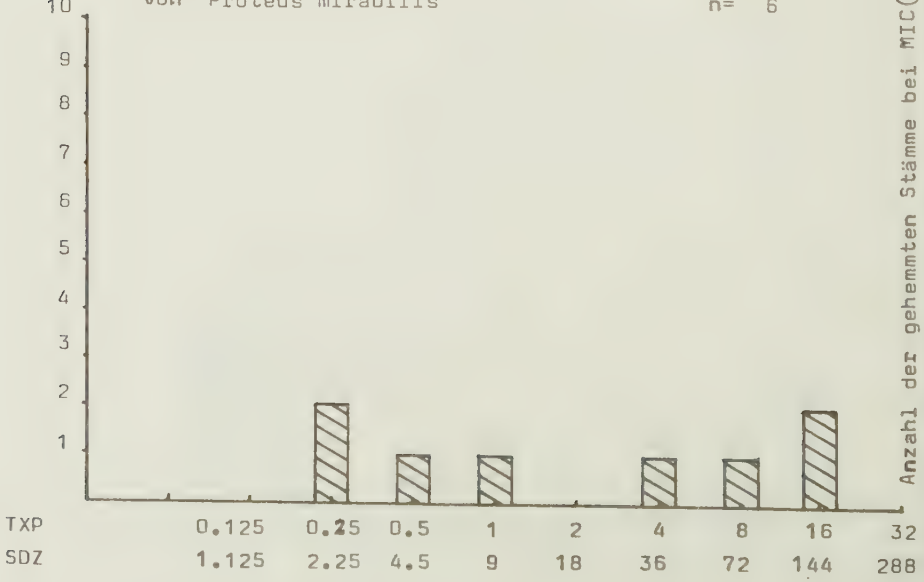
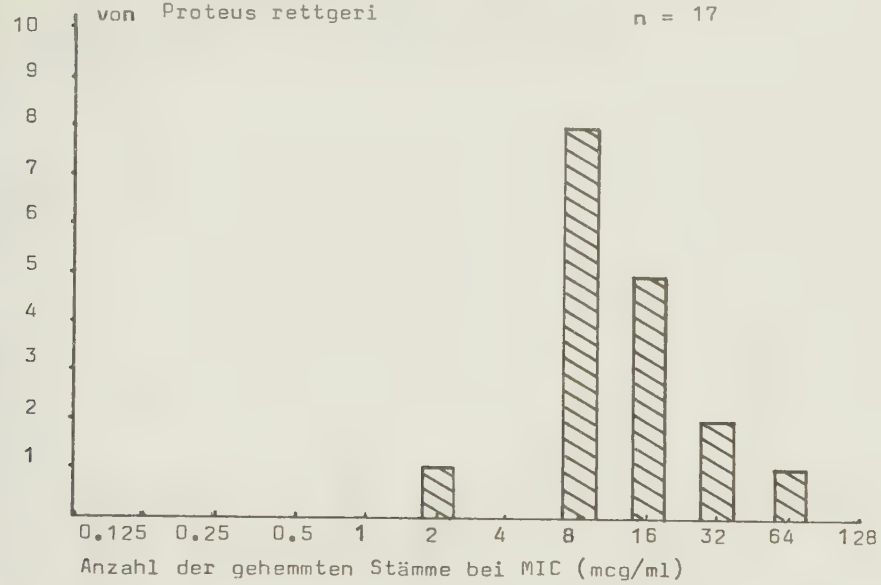


Abbildung 27 u. 27a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256mcg/ml)
von Proteus rettgeri n = 17



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256 mcg/ml)
von Proteus rettgeri n = 8

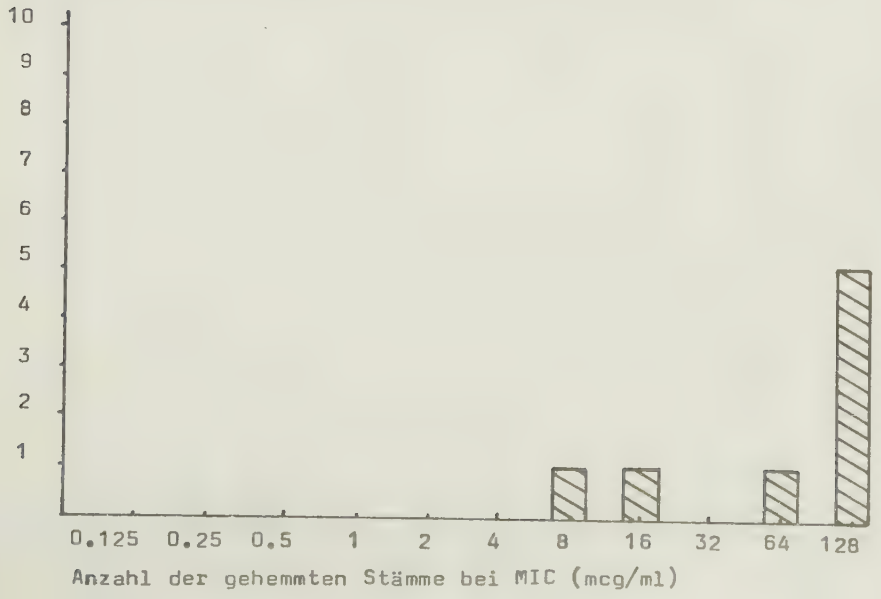
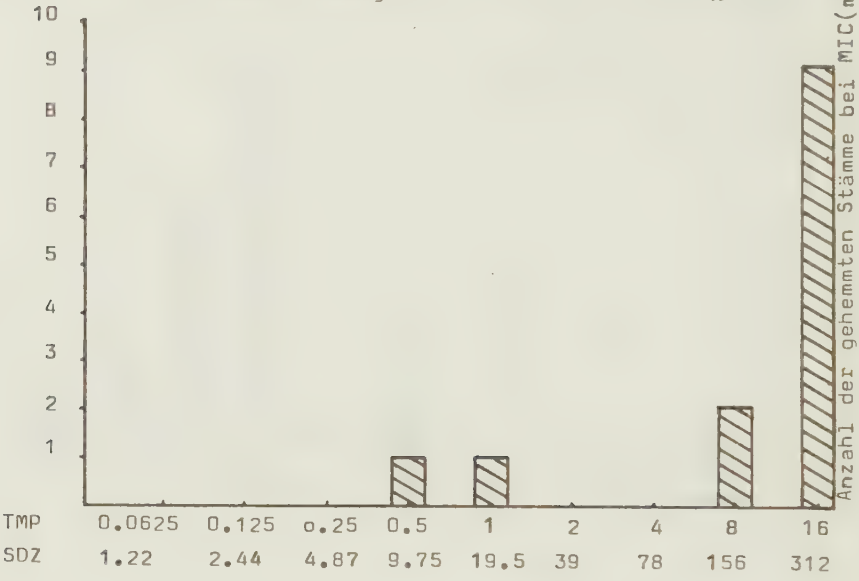


Abbildung 28 u. 28a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Proteus rettgeri n= 13



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Proteus rettgeri n= 2

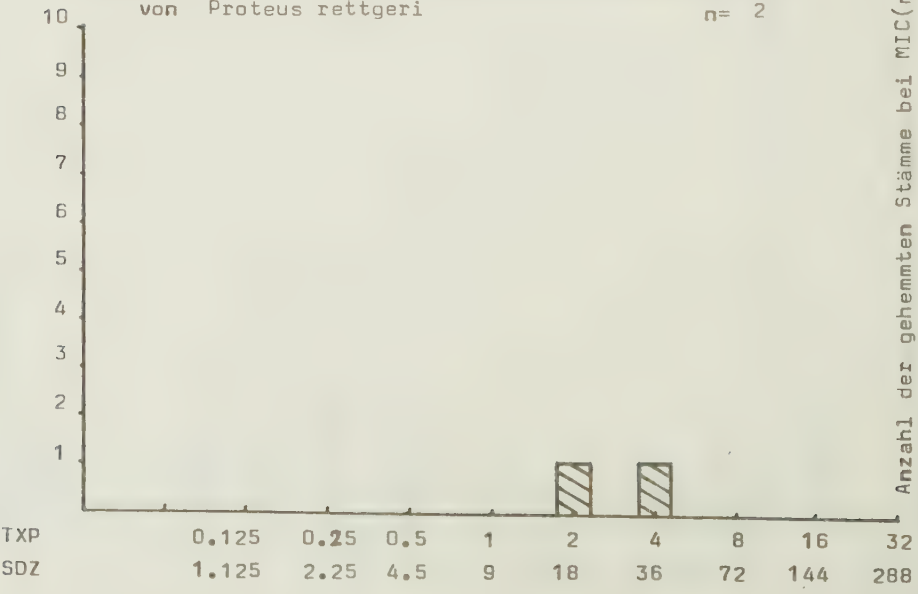
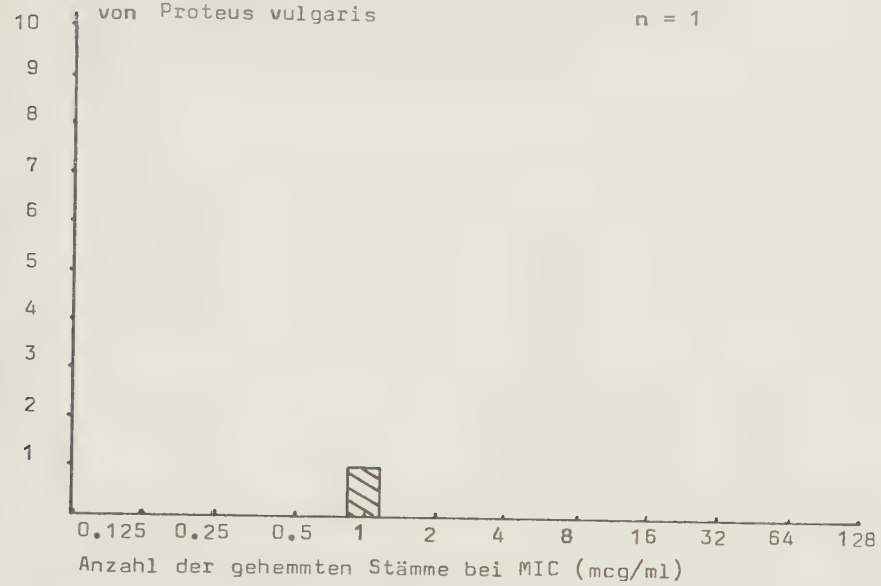


Abbildung 29 u. 29a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256mcg/ml)
von Proteus vulgaris n = 1



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256 mcg/ml)
von Proteus vulgaris n = 1

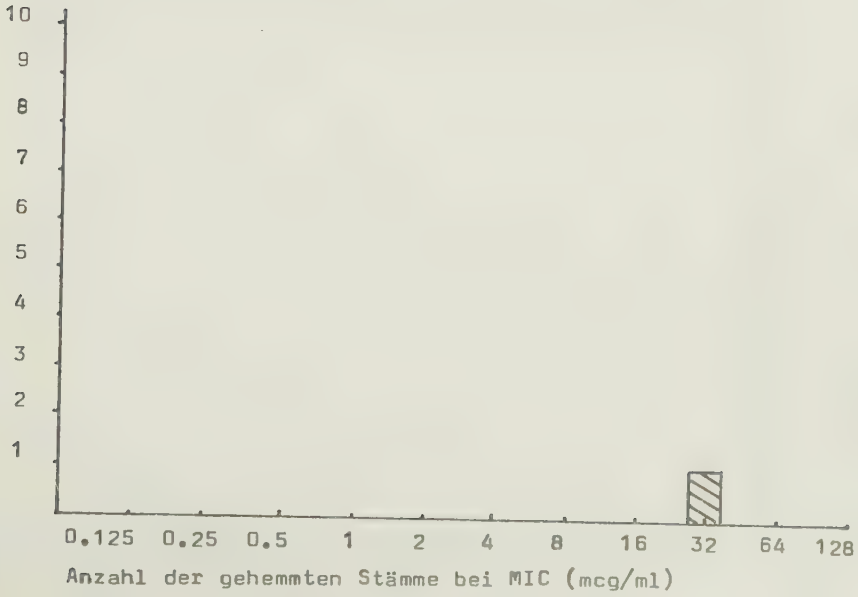
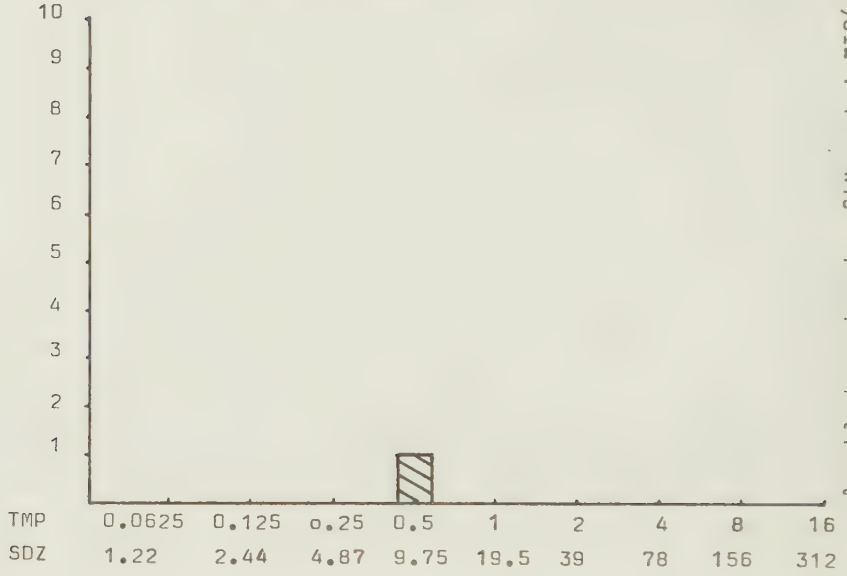


Abbildung 30 u. 30a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Proteus vulgaris n= 1



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Proteus vulgaris n= 1

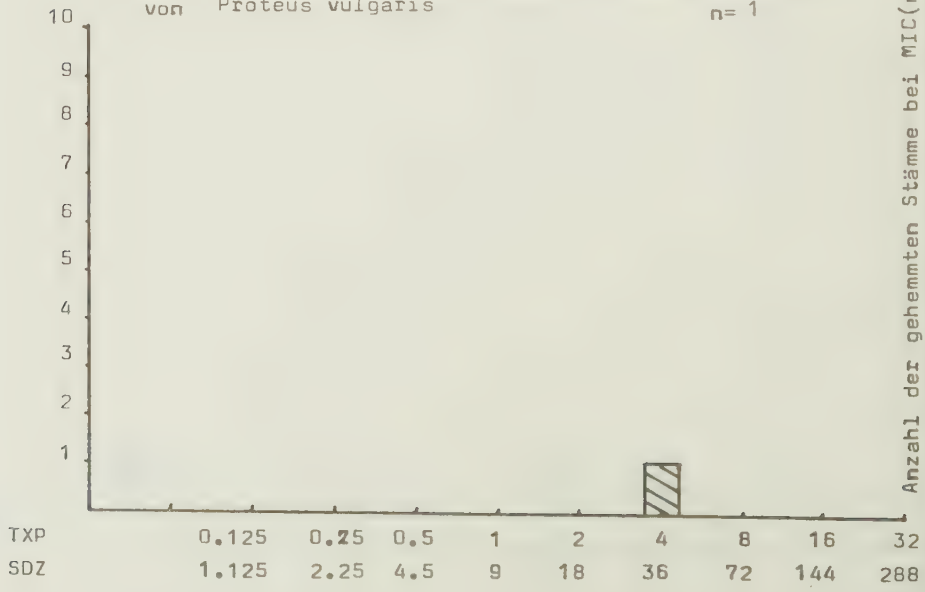
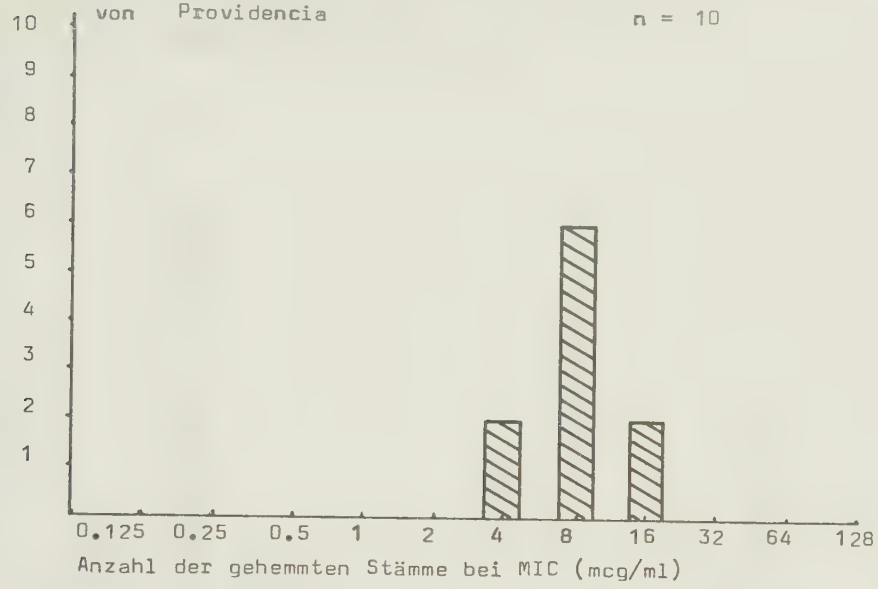


Abbildung 31 u. 31a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256mcg/ml)



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256 mcg/ml)

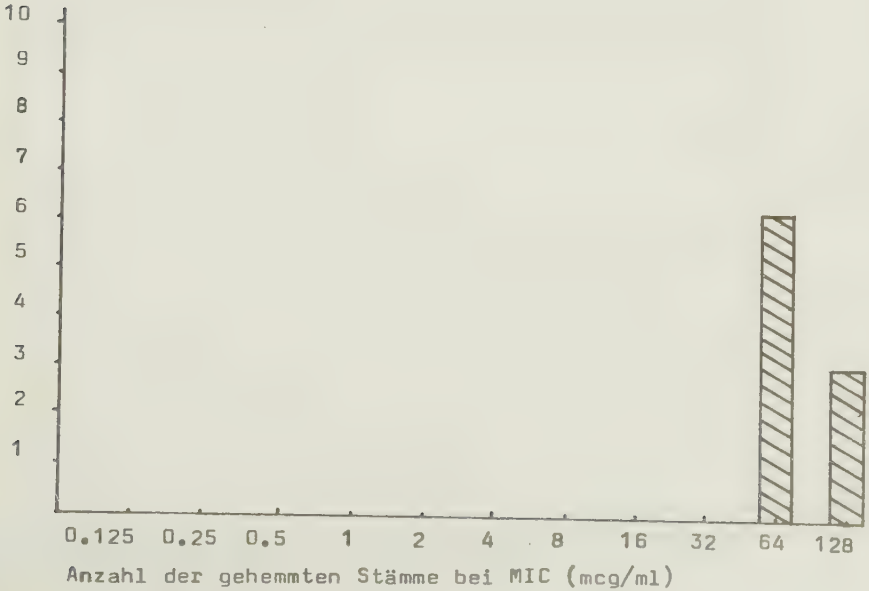
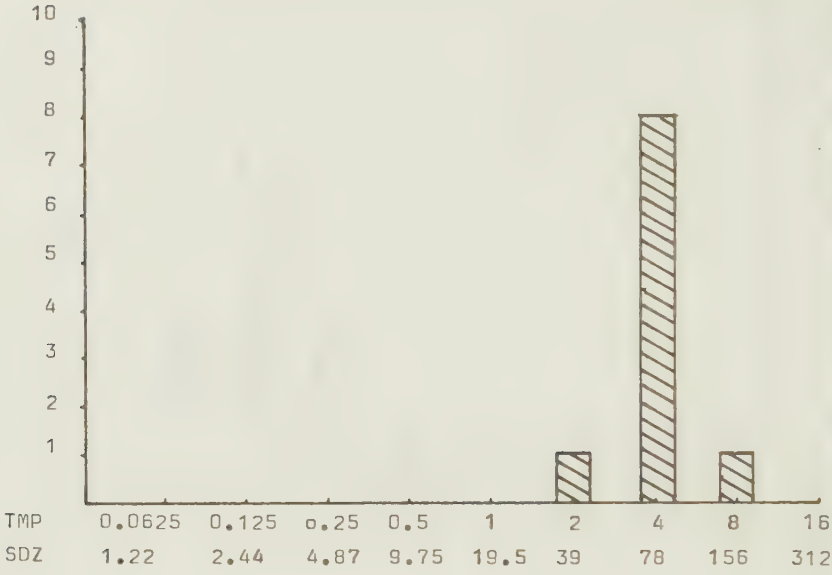


Abbildung 32 u. 32a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Providencia n= 10



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Providencia n= 8

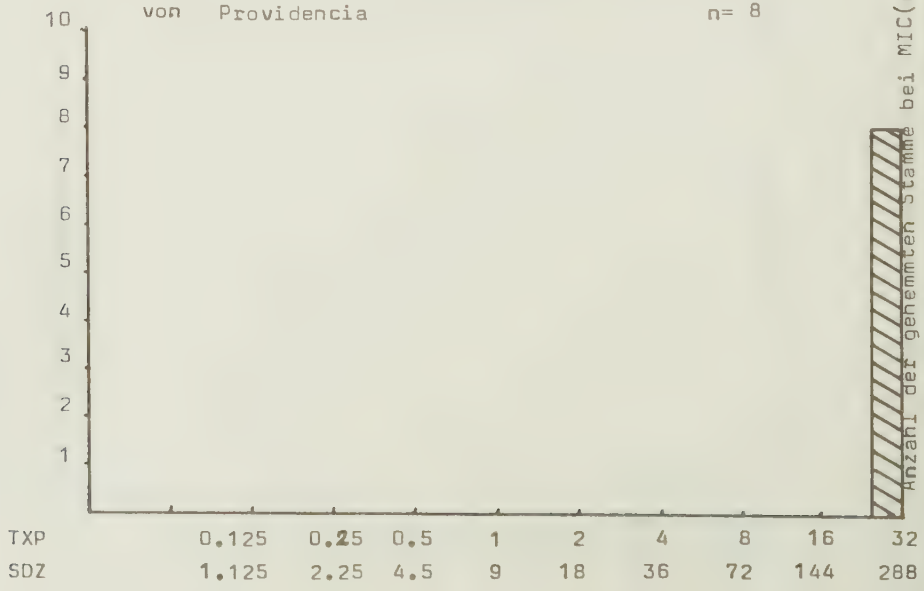
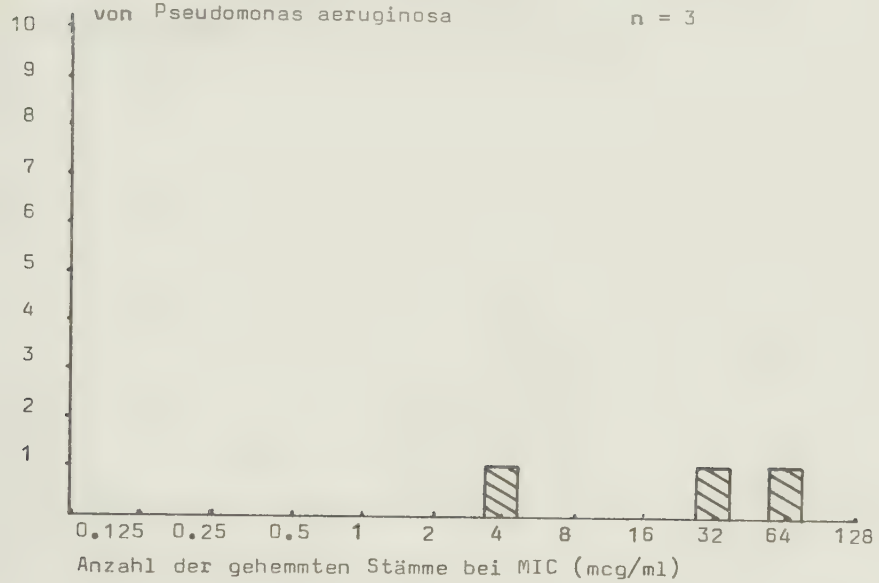


Abbildung 33 u. 33a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256mcg/ml) von Pseudomonas aeruginosa n = 3



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256 mcg/ml) von Pseudomonas aeruginosa n = 1

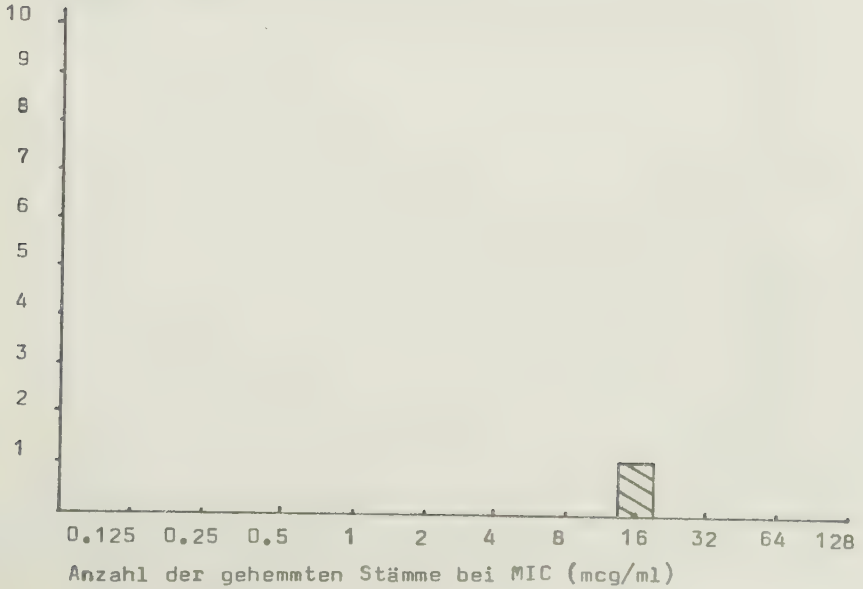
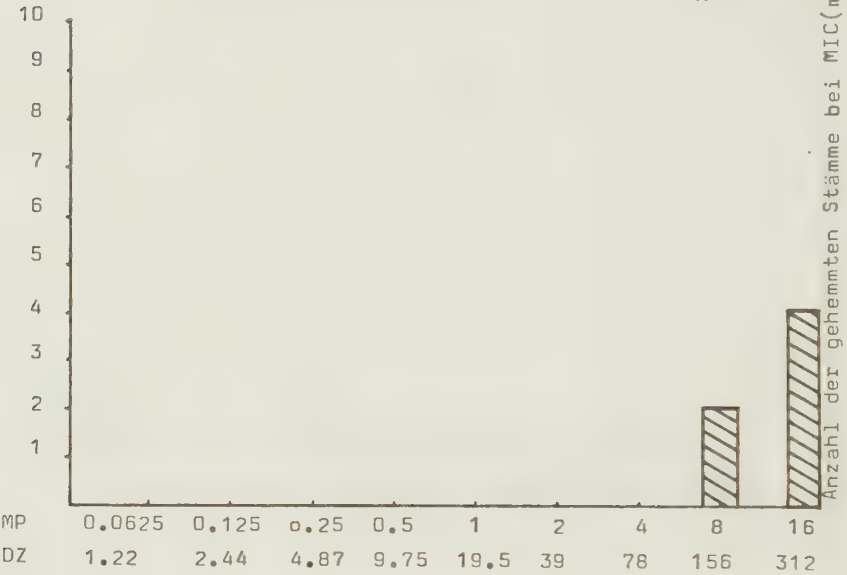


Abbildung 34 u. 34a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Pseudomonas aeruginosa n= 6



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Pseudomonas aeruginosa n= 3

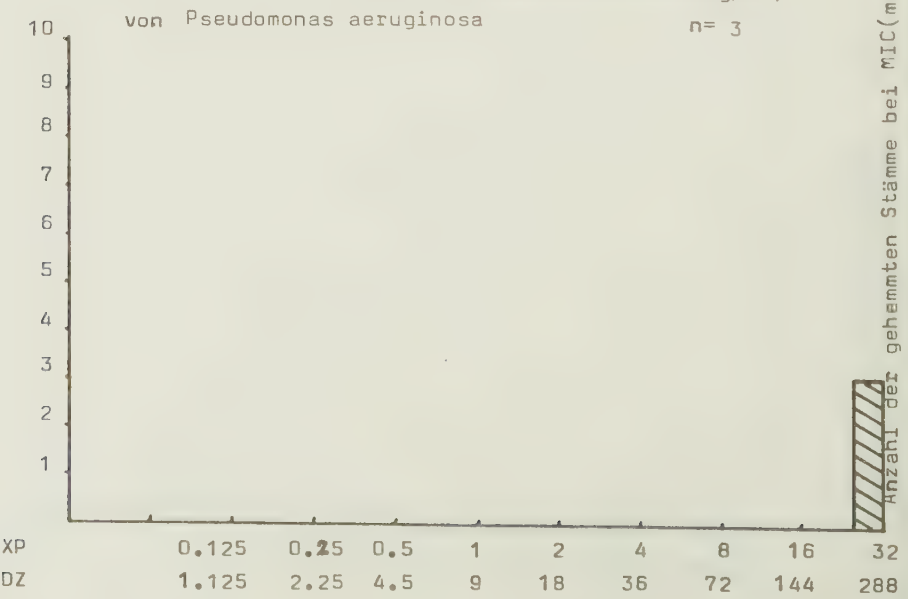
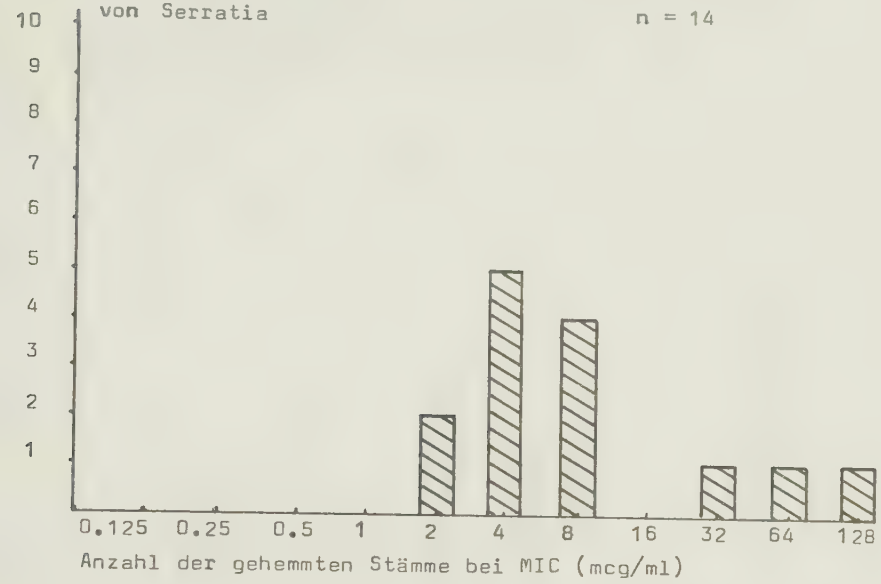


Abbildung 35 u. 35a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC ≥ 256mcg/ml)



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC ≥ 256 mcg/ml)

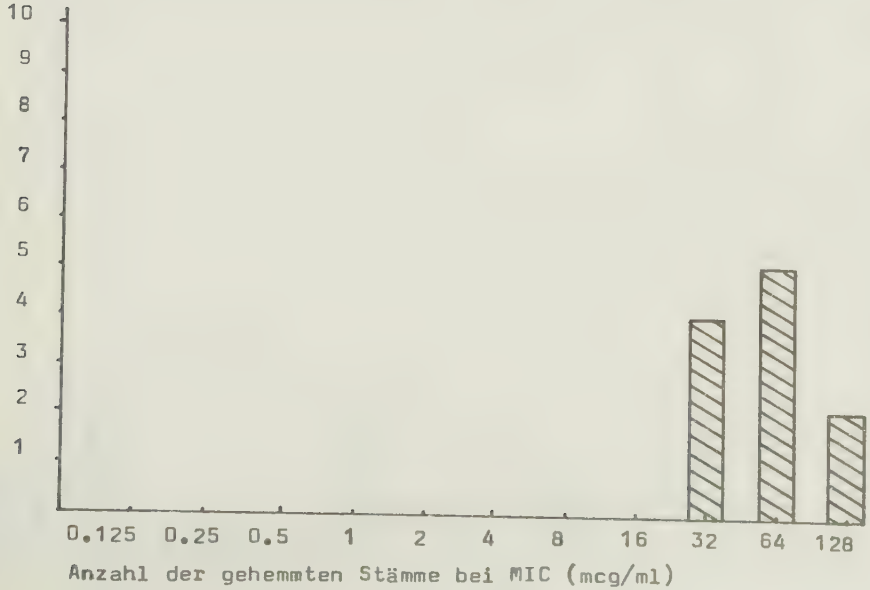
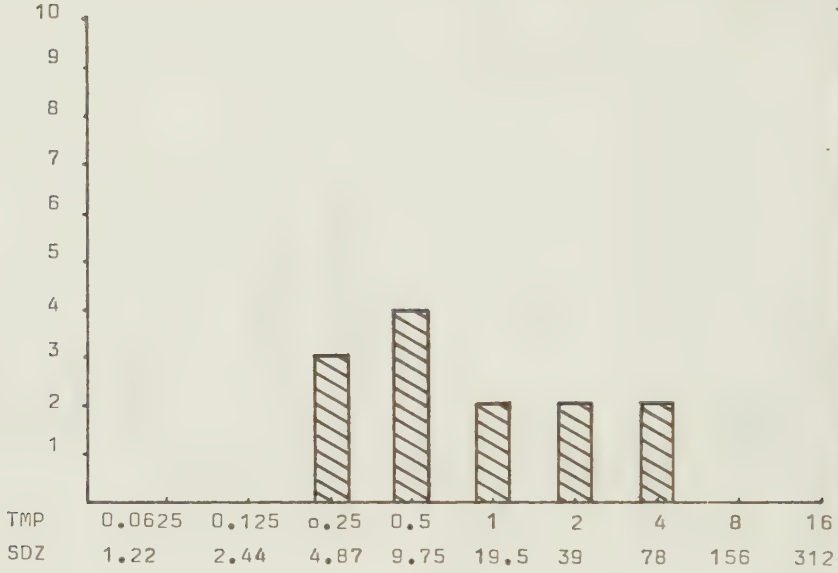


Abbildung 36 u. 36a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Serratia n= 13



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Serratia n= 11

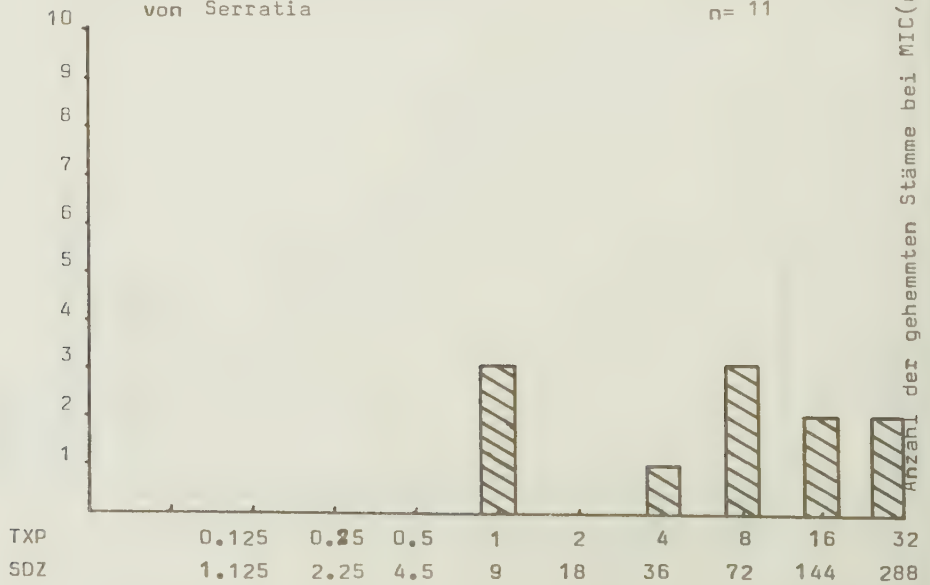
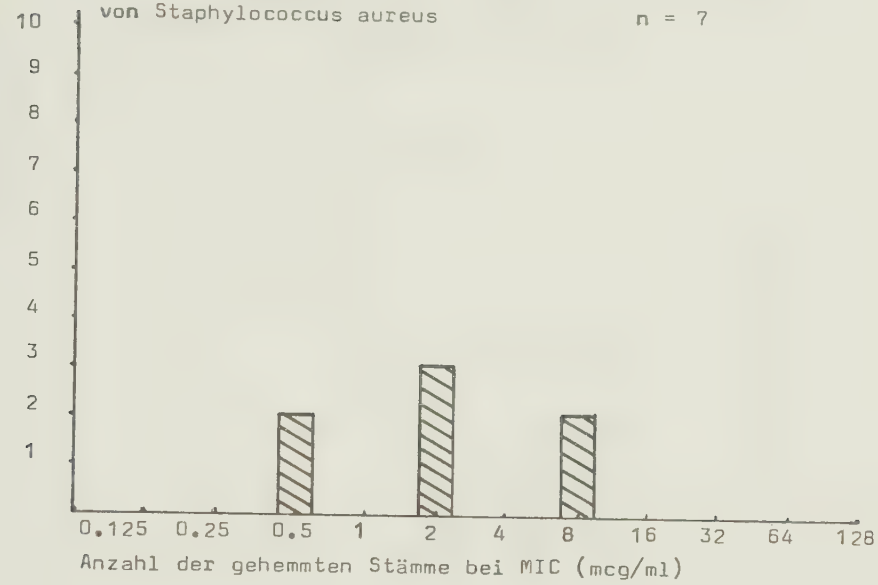


Abbildung 37 u. 37a

Antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim (TMP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256mcg/ml) von Staphylococcus aureus n = 7



Antibakterielle Wirksamkeit von Tetroxoprim (TXP) gegenüber Sulfadiazin-resistenten Stämmen (MIC≥ 256 mcg/ml) von Staphylococcus aureus n = 6

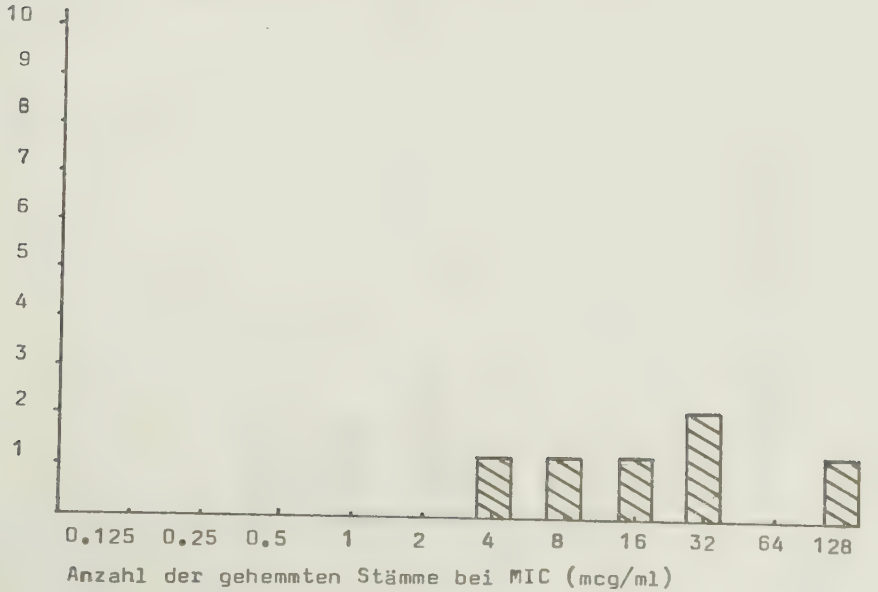
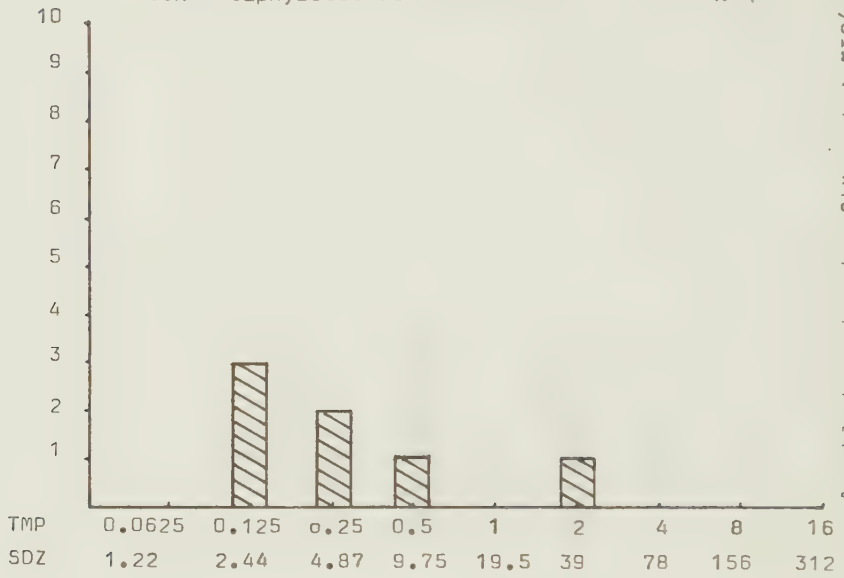
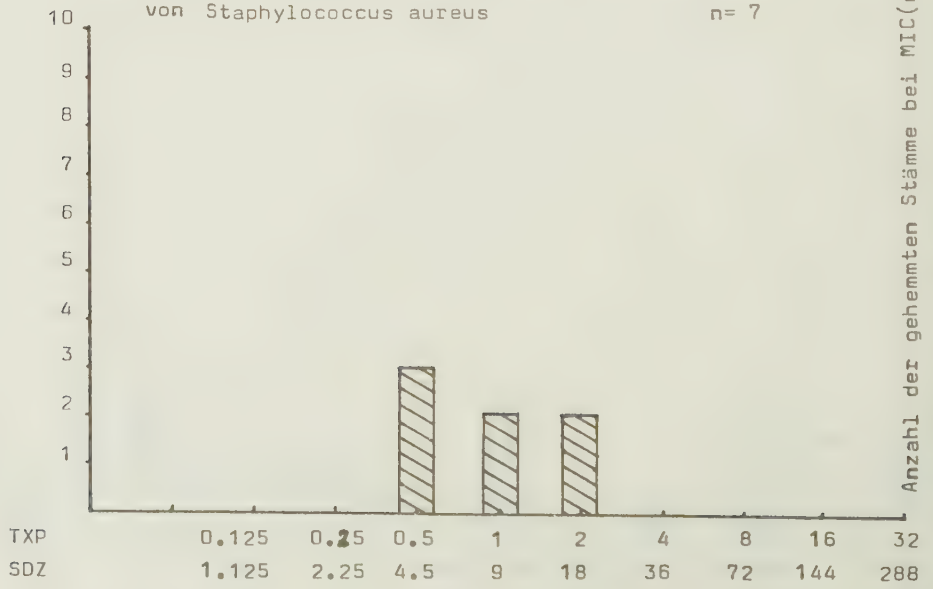


Abbildung 38 u. 38a

Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Trimethoprim/Sulfadiazin (TMP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Staphylococcus aureus n= 7



Antibakterielle Wirksamkeit der Kombination
Tetroxoprim/Sulfadiazin (TXP/SDZ)
gegen Sulfadiazin-resistente Stämme (MIC≥256 mcg/ml)
von Staphylococcus aureus n= 7



LEBENSLAUF

Name:		Katrin, Ingeborg Raue geb.Lübcke
Geburtsdatum:		30.4.1940 in Hamburg
Eltern:		Eduard Lübcke, Kaufmann und Frau Lieselotte
Familienstand:		verheiratet
Schulen:	1945-57	Volksschule und Oberschule bis zur Mittleren Reife, sowie Einjährige Höhere Handelsschule in Hamburg
	1957-59	Besuch verschiedener Sprachschulen in England, Spanien und der französischen Schweiz
Berufstätigkeiten:	1959-60	Hotel-Empfangssekretärin in der Schweiz und in Deutschland
	1961-64	Flugbegleiter Deutsche Lufthansa AG.
	1964-74	Hausfrau und Saison-Flugbegleitertätigkeiten
Schule:	1972-75	Abendgymnasium Neu-Isenburg, Frankfurt Abitur 1975
Studium:	1976-82	Studium der Humanmedizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main
Ärztl.Tätigkeiten:	1983	v. 15.4.83 - 15.8.83 Teamärztin beim Blutspendedienst Hessen des Deutschen Roten Kreuzes in Frankfurt/Main. Ab 1.9.83 Assistenzärztin in der Neurologie der Wicker-Klinik in Bad Wildungen.

K. Raue

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die im Fachbereich Humanmedizin Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Untersuchung über die antibakterielle Aktivität von Trimethoprim, Tetroxoprim und Sulfadiazin allein und in Kombination gegenüber grampositiven und gramnegativen Stämmen"

im Zentrum der Hygiene in Frankfurt am Main unter der Leitung von Prof. Dr. med. H. Knothe ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

1. November 1983

H. Rau